

UPUTSTVO ZA LEK

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 0,5 mg
***Pakovanje: blister, 3 x 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih
blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) kapsula sa produženim
oslobađanjem, tvrda***

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 1 mg
***Pakovanje: blister, 3 x 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih
blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) kapsula sa produženim
oslobađanjem, tvrda***

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 3 mg
***Pakovanje: blister, 3 x 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih
blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) kapsula sa produženim
oslobađanjem, tvrda***

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, 5 mg
***Pakovanje: blister, 3 x 10 kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrdih
blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) kapsula sa produženim
oslobađanjem, tvrda***

Proizvođač: **ASTELLAS IRELAND CO. LTD.**
Adresa: **Killorglin, Co. Kerry, Irska**
Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO ASTELLAS PHARMA BEOGRAD**
Adresa: **Strahinjica Bana 39, Beograd-Stari Grad**

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Advagraf[®], 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Advagraf[®], 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Advagraf[®], 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde
Advagraf[®], 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: takrolimus

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta,

U ovom uputstvu pročitaćete:

1. Šta je lek Advagraf i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Advagraf
3. Kako se upotrebljava lek Advagraf
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Advagraf
6. Dodatne informacije

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

1. ŠTA JE LEK ADVAGRAF I ČEMU JE NAMENJEN

Advagraf sadrži aktivnu supstancu takrolimus. Advagraf pripada grupi lekova koji se nazivaju imunosupresivi. Nakon presađivanja organa (npr. jetre, bubrega) imuni sistem pokušava da odbaci novi organ. Advagraf suzbija imuni odgovor omogućavajući organizmu prihvatanje presađenog organa.

Advagraf može da se primenjuje i kada je odbacivanje presađenog organa jetre, bubrega, srca ili nekog drugog organa već započelo i kada prethodno dati lekovi nisu bili dovoljno uspešni u kontroli imunog odgovora nakon presađivanja organa.

Advagraf se primenjuje kod odraslih.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK ADVAGRAF

Lek Advagraf ne smete koristiti:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na takrolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Advagraf (videti odeljak 6).
- ukoliko ste alergični na sirolimus ili neki makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Kada uzimate lek Advagraf, posebno vodite računa:

Prograf i Advagraf sadrže aktivnu supstancu takrolimus. Međutim, Advagraf se primenjuje jednom dnevno, dok se Prograf primenjuje dva puta dnevno. Razlog tome je produženo oslobađanje takrolimusa (sporije oslobađanje tokom dužeg perioda) kod Advagraf kapsula. Advagraf i Prograf su lekovi koji se ne mogu zamenjivati jedan drugim.

Obavestite lekara ako se sledeći slučajevi odnose na Vas:

- ukoliko uzimate neki od lekova koji su navedeni u odeljku Primena drugih lekova
- ukoliko imate ili ste imali problema sa jetrom
- ukoliko imate proliv koja traje duže od jednog dana
- ukoliko osećate jak bol u stomaku koji može i ne mora biti praćen drugim simptomima kao što su: jeza, groznica, mučnina ili povraćanje
- ako imate promene električne aktivnosti Vašeg srca, takozvano produženje QT-intervalu.

Vaš lekar će možda morati da prilagodi dozu leka Advagraf.

Treba redovno posećivati lekara. Vaš lekar će s vremena na vreme kontrolisati krv, urin, srce, oči, kako bi odredio pravu dozu leka Advagraf.

Za vreme lečenja lekom Advagraf potrebno je ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastim) zracima. Razlog

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

tome je taj što imunosupresivi povećavaju rizik od raka kože. Nosite odgovarajuću zaštitnu odeću i koristite zaštitna sredstva sa visokim faktorom zaštite od sunca.

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka Advagraf kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Primena drugih lekova

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta, kao i biljne preparate.

Ne preporučuje se primena leka Advagraf sa ciklosporinom (drugi lek koji se koristi za sprečavanje odbacivanja presađenog organa).

Nivo leka Advagraf u krvi može da se promeni ukoliko se uzima sa drugim lekovima, ali isto tako i nivoi drugih lekova u krvi mogu se promeniti zbog uticaja leka Advagraf, pa će možda biti neophodno prekinuti, povećati ili smanjiti dozu leka Advagraf. Obavezno obavestite svog lekara, ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali sledeće lekove:

- antiljivične lekove i antibiotike, naročito iz grupe makrolidnih antibiotika, koji se koriste za lečenje infekcija npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, eritromicin, klaritromicin, josamicin i rifampicin
- inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) koji se koriste za lečenje infekcije uzrokovane virusom HIV
- inhibitore HCVproteaze (npr. telaprevir, boceprevir), koji se koriste za lečenje infekcije uzrokovane virusom hepatitisa C
- lekove za lečenje čira na želucu i vraćanja (refluksa) kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin)
- antiemetike, koji se koriste za lečenje mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ili antacid magnezijum-aluminijum-hidroksid, koristi se za lečenje gorušice
- oralne kontraceptive ili druge hormonske lekove koji sadrže etinilestradiol, hormonske lekove koji sadrže danazol
- lekove za lečenje visokog krvnog pritiska ili srčanih poremećaja (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil)
- lekove iz grupe antiaritmika (amjodaron), koji se koriste za kontrolu aritmija (nepravilan rad srca)
- lekove poznate kao "statini" koji se koriste za lečenje visokog nivoa holesterola i triglicerida
- fenitoin ili fenobarbital, koriste se za lečenje epilepsije
- kortikosteroide prednizolon i metilprednizolon, pripadaju grupi kortikosteroida koji se koriste za lečenje zapaljenja ili potiskivanje aktivnosti imunog odgovora (npr. odbacivanje organa)
- nefazodon, koristi se za lečenje depresije
- biljne preparate koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) ili ekstrakte biljke *Schisandra*

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

sphenanthera.

Obavestite svog lekara ukoliko uzimate ili treba da uzimate ibuprofen (koristi se za lečenje groznice, upale ili bola), amfotericin B (koristi se za lečenje bakterijskih infekcija) ili antivirusne (koriste se za lečenje virusnih infekcija npr. aciklovir). Ukoliko se uzimaju zajedno sa lekom Advagraf, oni mogu da pogoršaju poremećaje bubrega ili nervnog sistema.

Vaš lekar takođe treba da bude obavešten i ukoliko pored leka Advagraf uzimate dijetetske preparate sa kalijumom ili određene diuretike koji se primenjuju za lečenje srčane insuficijencije, hipertenzije i bolesti bubrega (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton), nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL, npr. ibuprofen) koji se koriste za groznicu, upalu ili bol, antikoagulanse (za razređivanje krvi) ili oralne lekove za lečenje dijabetesa.

Ukoliko je potrebno da budete vakcinisani, obavestite svog lekara pre primene bilo koje vakcine.

Uzimanje leka Advagraf sa hranom ili pićima

Izbegavajte grejpfrut (i sok od grejpfruta) tokom upotrebe leka Advagraf, jer može uticati na nivo leka u krvi.

Primena leka Advagraf u periodu trudnoće i dojenja

Ukoliko ste trudni, mislite da ste možda trudni ili planirate trudnoću, potražite savet od svog lekara pre uzimanja leka Advagraf.

Lek Advagraf izlučuje se u majčino mleko. Stoga, tokom upotrebe leka Advagraf ne treba da dojite.

Uticaj leka Advagraf na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Nemojte da vozite ili rukujete bilo kojim alatom ili mašinama, ukoliko osetite vrtoglavicu ili pospanost ili primetite nejasan vid, nakon uzimanja leka Advagraf. Navedeni efekti češće su primećeni kada se uz Advagraf konzumira alkohol.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Advagraf Advagraf sadrži laktozu i lecitin iz soje

Lek Advagraf sadrži laktozu. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

Mastilo za obeležavanje Advagraf kapsula sadrži lecitin iz soje. Ukoliko ste alergični na kikiriki ili soju, kažite to svom lekaru koji će proceniti da li Vi treba da uzimate ovaj lek.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK ADVAGRAF

Lek Advagraf uzimajte uvek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni,

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom. Ovaj lek treba da Vam propiše samo lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa izvršenom transplantacijom.

Vodite računa da uvek dobijate istu formulaciju leka takrolimus pri svakom podizanju leka na recept, osim u slučaju da Vaš lekar specijalista za transplantaciju ne odluči da Vam propiše drugi lek koji sadrži takrolimus. Ovaj lek treba da uzimate jednom dnevno. Ukoliko se izgled leka koji dobijete razlikuje od uobičajenog ili ukoliko se doziranje razlikuje, razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom, što je pre moguće, kako biste bili sigurni da uzimate pravi lek.

U cilju sprečavanja odbacivanja presađenog organa, lekar određuje početnu dozu leka, preračunavanjem u odnosu na Vašu telesnu masu. Početne dnevne doze odmah nakon presađivanja uobičajeno se kreću u rasponu od

0,10 – 0,30 mg/kg telesne mase na dan,

u zavisnosti od toga koji je organ presađen. Navedene iste doze se mogu primeniti za lečenje odbacivanja presađenog organa.

Doza zavisi od opšteg stanja organizma i od primene drugih imunosupresivnih lekova koje uzimate.

Nakon započinjanja lečenja lekom Advagraf, lekar će Vam često vršiti analize krvi kako bi odredio ispravnu dozu. Nakon toga, redovne analize krvi od strane Vašeg lekara su neophodne da bi se definisala ispravna doza i prilagodila doza po potrebi. Kada dođe do stabilizacije stanja organizma, lekar će najverovatnije smanjiti dozu leka Advagraf. Lekar će Vam reći tačno koliko kapsula da uzimate.

Advagraf treba primenjivati svakog dana, sve dok je neophodna imunosupresija, da bi se sprečilo odbacivanje presađenog organa. Treba redovno da idete na kontrole kod Vašeg lekara.

Lek Advagraf se uzima oralno jednom dnevno, ujutru. Advagraf treba uzeti na prazan stomak ili 2 do 3 sata posle obroka. Treba sačekati najmanje 1 sat do narednog obroka. Kapsule uzmite odmah nakon što ih izvadite iz blistera. Kapsule se gutaju **cele** uz dovoljno vode. Nemojte progutati desikant (sredstvo za sušenje) koje se nalazi u kesici.

Ako ste uzeli više leka Advagraf nego što je trebalo

Ukoliko slučajno uzmete veću dozu leka Advagraf od propisane, odmah se obratite lekaru ili najbližoj stanici hitne pomoći.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Advagraf

Ukoliko ste zaboravili da uzmete Advagraf kapsulu ujutru, uzmite je čim se setite u toku istog dana. Ne uzimajte duplu dozu sledećeg jutra.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Ako naglo prestanete da uzimate lek Advagraf

Prekid primene leka Advagraf dovodi do povećanja rizika za odbacivanje presađenog organa. Lečenje se ne sme prekidati, osim po preporuci lekara.

Ukoliko imate dodatnih pitanja kako se koristi ovaj lek, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi drugi lekovi, tako i Advagraf može da izazove neželjena dejstva, mada ona ne moraju da se ispolje kod svih.

Advagraf slabi odbrambeni mehanizam (imuni sistem) Vašeg organizma, koji neće biti tako efikasan u odbrani od infekcija. Usled toga, tokom primene leka Advagraf, možete biti skloniji infekcijama.

Mogu se javiti teška neželjena dejstva, uključujući alergijske i anafilaktičke reakcije. Prijavljeni su benigni i maligni tumori nakon primene leka Advagraf.

Prijavljeni su slučajevi izolovane aplazije crvene krvne loze (veoma teško smanjenje broja crvenih krvnih ćelija), agranulocitoze (jako mali broj belih krvnih ćelija) i hemolitička anemija (smanjen broj crvenih krvnih ćelija zbog preterane razgradnje).

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- povećan nivo šećera u krvi, šećerna bolest, povećan nivo kalijuma u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen krvni pritisak
- proliv, mučnina
- problemi sa bubrezima

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjenje broja krvnih ćelija (krvnih pločica, crvenih ili belih krvnih ćelija), povećan broj belih krvnih ćelija, promene u broju crvenih krvnih ćelija (vidljivo u krvnim analizama)
- smanjen nivo magnezijuma, fosfata, kalijuma, kalcijuma ili natrijuma u krvi, povećana količina tečnosti u organizmu, porast mokraćne kiseline ili lipida u krvi, smanjenje apetita, povećanje kiselosti krvi, drugi poremećaji elektrolita u krvi (vidljivo u krvnim analizama)
- simptomi uznemirenosti, zbunjenosti i nesnalaženja u prostoru (dezorijentacija), depresija, promene raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji
- napadi, poremećaj svesti, peckanje (trnci) i utrnulost (ponekad bolna) šaka i stopala, ošamućenost,

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

- poremećaj sposobnosti pisanja, poremećaj nervnog sistema
- zamućen vid, povećana osetljivost na svetlost, oboljenja oka
- zvonjenje u ušima
- smanjen protok krvi kroz srčani mišić, ubrzan rad srca
- krvarenje, delimično ili potpuno začepljenje krvnih sudova, snižen krvni pritisak
- nedostatak daha, promene u plućnom tkivu, nakupljanje tečnosti oko pluća, zapaljenje ždrela, kašalj, simptomi slični gripu
- stomahni problemi kao što su upale ili čirevi koji uzrokuju bolove u stomaku ili proliv, krvarenja u želucu, upale ili ranice u ustima, nakupljanje tečnosti u stomaku, povraćanje, bolovi u stomaku, slabo varenje, zatvor, nadutost, gasovi, mekana stolica
- poremećaju žučnih puteva, žuta obojenost kože usled problema sa jetrom, oštećenje tkiva jetre i zapaljenje jetre
- svrab, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima ili leđima, grčevi u mišićima
- oslabljen rad bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, otežano ili bolno mokrenje
- opšta slabost, povišena temperatura (groznica), nakupljanje tečnosti u organizmu, bol i nelagodnost, povišen nivo alkalne fosfataze u krvi, uvećanje telesne mase, poremećen osećaj telesne temperature
- nedovoljna funkcija presađenog organa

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- poremećaj koagulacije (zgrušavanja krvi), smanjenje broja svih krvnih ćelija (vidljivo u krvnim analizama)
- dehidracija, nemogućnost mokrenja
- rezultati krvnih testova koji se razlikuju od normalnih: smanjenje proteina ili šećera, povećane vrednosti fosfata, povećane vrednosti enzima laktat dehidrogenaze
- koma, krvarenje u mozgu, moždani udar, paraliza (oduzetost), poremećaj mozga, poremećaj govora i jezika, problemi sa pamćenjem
- zamućenje očnog sočiva, oslabljen sluh
- nepravilan rad srca, prestanak rada srca, oslabljen rad srca, poremećaj srčanog mišića, uvećanje srčanog mišića, snažniji otkucaji srca, promenjeni nalazi EKG-a, poremećaj brzine otkucaja srca i pulsa
- krvni ugrušak u veni ekstremiteta, šok
- otežano disanje, poremećaji respiratornog sistema, astma
- opstrukcija (začepljenost) creva, povišen nivo enzima amilaze u krvi, vraćanje sadržaja iz želuca u ždrelo, odloženo pražnjenje želuca
- dermatitis, osećaj pečenja pri izlaganju suncu
- oboljenja zglobova
- bolne menstruacije i neuobičajeno menstrualno krvarenje

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

- oslabljen rad više organa, oboljenje slično gripu, povećana osetljivost za toplotu ili hladnoću, osećaj pritiska u grudima, osećaj nervoze ili lošeg stanja, smanjenje telesne mase

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- manja krvarenja u koži, zbog krvnih ugrušaka
- povećana ukočenost mišića
- slepilo, gluvoća
- nakupljanje tečnosti oko srca
- akutni gubitak daha
- stvaranje cisti u pankreasu
- poremećaj protoka krvi kroz jetru
- teška bolest sa stvaranjem plikova po koži, ustima, očima i genitalijama; pojačana maljavost -žed, pad, osećaj stezanja u grudima, smanjena pokretljivost, čir (ulkus)

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- slabost mišića
- poremećen nalaz srca
- insuficijencija jetre
- bolno mokrenje sa pojavom krvi u mokraći
- uvećanje masnog tkiva

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK ADVAGRAF

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja zaštitne aluminijumske kesice: 3 godine.
Nakon otvaranja aluminijumske kesice: 12 meseci na temperaturi do 30°C.

Nemojte koristiti lek Advagraf posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.
Kapsule popiti odmah nakon što se izvade iz blistera.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Advagraf

Aktivna supstanca je takrolimus.

Advagraf, 0,5 mg: jedna kapsula sadrži 0.5 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Advagraf, 1 mg: jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Advagraf, 3 mg: jedna kapsula sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Advagraf, 5 mg: jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku takrolimus, monohidrata).

Pomoćne supstance:

Sadržaj kapsule: Hipromeloza, etilceluloza, laktoza, monohidrat, magnezijum-stearat.

Omotač kapsule: Titan-dioksid (E171), gvožđe(III)-oksid, žuti (E172), gvožđe(III)-oksid, crveni (E172), natrijum-laurilsulfat, želatin.

Mastilo (Opacode S-1-15083): Šelak, lecitin iz soje, simetikon, gvožđe(III)-oksid, crveni (E172), hidroksipropilceluloza.

Kako izgleda lek Advagrafi sadržaj pakovanja

Advagraf, 0,5 mg: beli prašak u tvrdim kapsulama, narandžastog tela i svetložute kape; na telu kapsule je

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

crvenom bojom odštampan znak proizvođača i 647, a na kapi oznaka 0.5 mg.

Advagraf, 1 mg: beli prašak u tvrdim kapsulama, narandžastog tela i bele kape; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan znak proizvođača i 677, a na kapi oznaka 1 mg.

Advagraf, 3 mg: beli prašak u tvrdim kapsulama narandžaste boje; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan znak proizvođača i 637, a na kapi oznaka 3 mg.

Advagraf, 5 mg: beli prašak u tvrdim kapsulama, sivkasto crvene kape i narandžastog tela; na telu kapsule je crvenom bojom odštampan znak proizvođača i 687, a na kapi oznaka 5 mg.

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC/aluminijumski blister sa 10 kapsula upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel) ili PVC/PVDC/aluminijumski blister deljiv (perforacijom) na pojedinačne doze sa 10 kapsula upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel).

Advagraf, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Advagraf, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Advagraf, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Advagraf, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijumska kesica sa 3 blistera po 10 kapsula i Uputstvo za lek.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole

PREDSTAVNIŠTVO ASTELLAS PHARMA BEOGRAD

Strahinjića Bana 39, Beograd-Stari Grad

Proizvođač

ASTELLAS IRELAND CO. LTD.

Killorglin, Co. Kerry, Irska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktobar, 2015.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg): 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg): 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg): 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg): 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg): 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg): 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg): 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015.

Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg): 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima:

Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja alogenih transplantata bubrega ili jetre kod odraslih pacijenata.

Lečenje odbacivanja alogenih transplantata pri postojanju rezistencije na druge imunosupresivne lekove, kod odraslih pacijenata.

Doziranje i način primene

Advagraf predstavlja oralnu formulaciju takrolimusa sa produženim oslobađanjem koja se primenjuje jednom dnevno. Terapija lekom Advagraf zahteva pažljivo praćenje pacijenata od strane stručnog osoblja, kao i adekvatnu opremu. Samo lekar specijalista koji ima iskustva u primeni imunosupresivnih lekova može da započne lečenje odnosno izvrši izmene imunosupresivne terapije kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija.

Nepažljiva, nenamerna ili zamena bez stručnog nadzora formulacije sa trenutnim oslobađanjem i formulacije sa produženim oslobađanjem takrolimusa nije bezbedna. Može dovesti do odbacivanja grafta ili povećati učestalost pojave neželjenih reakcija uključujući umanjenu ili uvećanu imunosupresiju usled klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da budu na terapiji jednom formulacijom takrolimusa u skladu sa odgovarajućim dnevnim režimom doziranja; promene formulacije ili režima doziranja treba sprovoditi samo pod strogim nadzorom lekara, specijaliste za transplantacije (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva). Posle prevođenja na bilo koju alternativnu formulaciju, mora se pratiti koncentracija leka u krvi i prilagoditi doza kako bi se osiguralo održavanje potrebne sistemske izloženosti takrolimusu.

Doziranje

Preporučene početne doze, navedene u nastavku, služe isključivo kao smernice. U inicijalnom postoperativnom periodu Advagraf se rutinski primenjuje uz druge imunosupresivne lekove. Doza leka Advagraf može varirati zavisno od izabrane imunosupresivne terapije. Doziranje leka Advagraf treba prvenstveno da se zasniva na Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

kliničkoj proceni odbacivanja transplantata, i podnošljivosti leka, za svakog pacijenta posebno, potpomognuto praćenjem nivoa leka u krvi (videti u daljem tekstu „Praćenje leka tokom terapije”). Ukoliko postoje jasni znaci odbacivanja transplantata, treba razmotriti izmene u imunosupresivnoj terapiji.

Kod *de novo* pacijenata sa transplantacijom bubrega i jetre PIK₀₋₂₄ takrolimusa kod leka Advagraf, prvog dana je bio 30%, odnosno 50% niži, u poređenju sa ekvivalentnim dozama formulacije sa trenutnim oslobađanjem (Prograf). Do četvrtog dana, sistemska izloženost procenjena na osnovu nivoa takrolimusa pred narednu dozu bila je slična kod pacijenata posle transplantacije bubrega i jetre, za obe formulacije. Preporučuje se pažljivo i često praćenje nivoa takrolimusa pre narednu dozu tokom prve dve nedelje primene leka Advagraf (od transplantacije), kako bi se obezbedila adekvatna izloženost leku tokom post-transplantacionog perioda. Budući da takrolimus ima nizak klirens, nakon prilagođavanja režima doziranja leka Advagraf može proći i nekoliko dana pre nego što se postigne ravnotežno stanje.

Da bi se sprečilo odbacivanje grafta, mora se održati imunosupresija; stoga se ne može preporučiti ograničeno trajanje oralne terapije.

Profilaksa odbacivanja transplantata bubrega

Terapiju lekom Advagraf treba započeti sa dozom od 0,1-0,2 mg/kg/dan, primenjenom jednom dnevno, ujutru. Sa primenom leka treba započeti u okviru 24 sata od završetka operacije.

Doze leka Advagraf se obično smanjuju u post-transplantacionom periodu. U pojedinim slučajevima moguće je obustaviti kombinovanu imunosupresivnu terapiju, i nastaviti sa monoterapijom lekom Advagraf. Promena stanja pacijenta posle transplantacije može dovesti do promena u farmakokinetici takrolimusa, što može stvoriti potrebu za daljim prilagođavanjem doze.

Profilaksa odbacivanja transplantata jetre

Terapiju lekom Advagraf treba započeti sa dozom od 0,1-0,2 mg/kg/dan, primenjenom jednom dnevno, ujutru. Sa primenom leka treba započeti u okviru 12-18 sati od završetka operacije.

Doze leka Advagraf se obično smanjuju u post-transplantacionom periodu. U pojedinim slučajevima moguće je obustaviti kombinovanu imunosupresivnu terapiju, i nastaviti sa monoterapijom lekom Advagraf. Promena stanja pacijenta posle transplantacije može dovesti do promena u farmakokinetici takrolimusa, što može stvoriti potrebu za daljim prilagođavanjem doze.

Promena terapije sa leka Prograf na Advagraf

Kod pacijenata sa alogenim transplantatima koji su na terapiji održavanja lekom Prograf, dva puta dnevno, a moraju da pređu na lek Advagraf, jednom dnevno, odnos ukupne dnevne doze mora ostati 1:1 (mg:mg). Advagraf treba primeniti ujutru.

Kod stabilnih pacijenata koji su sa Prograf kapsula (dva puta dnevno) prešli na Advagraf (jednom dnevno) u odnosu ukupnih dnevnih doza 1:1 (mg:mg), sistemska izloženost takrolimusu (PIK₀₋₂₄) kod leka Advagraf bila je oko 10% niža nego za Prograf. Odnos između nivoa takrolimusa pred narednu dozu (C₂₄) i sistemske izloženosti (PIK₀₋₂₄) za Advagraf bio je sličan kao za Prograf. Pri prelasku sa Prograf kapsula na Advagraf, pre, kao i tokom

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

prve dve nedelje posle promene terapije, treba meriti nivoe takrolimusa pred narednu dozu. Posle konverzije, treba pratiti nivoe takrolimusa pred narednu dozu i, ukoliko je potrebno, prilagoditi dozu da bi se održala slična sistemska izloženost. Prilagođavanje doze se vrši da bi se obezbedilo održavanje slične sistemske izloženosti.

Promena terapije sa ciklosporina na takrolimus

Neophodan je oprez prilikom prevođenja pacijenata sa terapije zasnovane na ciklosporinu na terapiju zasnovanu na takrolimusu (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Kombinovana primena ciklosporina i takrolimusa se ne preporučuje. Terapiju lekom Advagraf treba započeti nakon određivanja koncentracije ciklosporina u krvi i uvida u kliničko stanje pacijenta. Ukoliko su nivoi ciklosporina u krvi veliki, primenu leka Advagraf treba odložiti. U praksi, terapija zasnovana na takrolimusu se uvodi 12 – 24 sata nakon prestanka primene ciklosporina. Praćenje nivoa ciklosporina u krvi treba nastaviti i posle prevođenja, pošto klirens ciklosporina može biti izmenjen.

Terapija odbacivanja alografta

U terapiji epizoda odbacivanja transplantata primenjuju se povećane doze takrolimusa uz dodatak kortikosteroida i uvođenje kratkih ciklusa mono-/poliklonalnih antitela. Ukoliko se pojave znaci toksičnosti, kao što su teške neželjene reakcije (videti odeljak Neželjena dejstva), moguće je da treba smanjiti dozu leka Advagraf.

Lečenje odbacivanja alografta nakon transplantacije bubrega ili jetre

Pri prelasku sa drugih imunosupresiva na Advagraf jednom dnevno, lečenje treba započeti početnom oralnom dozom koja se preporučuje za profilaksu odbacivanja transplantata kod transplantacije bubrega i jetre.

Lečenje odbacivanja alografta nakon transplantacije srca

Kod odraslih pacijenata koji su prebačeni na Advagraf, početnu oralnu dozu od 0,15 mg/kg/dan treba primenjivati jednom dnevno i to ujutru.

Lečenje odbacivanja alografta nakon transplantacije drugih alogernih transplantata

Iako nema kliničkih iskustava sa primenom leka Advagraf kod transplantacije pluća, pankreasa ili creva, lek Prograf je primenjivan kod pacijenata nakon transplantacije pluća u inicijalnoj oralnoj dozi od 0,10- 0,15 mg/kg/dan, kod pacijenata nakon transplantacije pankreasa u inicijalnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg/dan i nakon transplantacije creva u inicijalnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg/dan.

Praćenje leka tokom terapije

Doziranje treba da bude zasnovano primarno na kliničkoj proceni odbacivanja i podnošljivosti leka kod svakog pojedinačnog pacijenta potpomognuto praćenjem nivoa takrolimusa pred narednu dozu u punoj krvi.

U cilju optimizacije doziranja, postoji nekoliko imunoesej metoda za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Poređenje vrednosti koncentracija objavljenih u literaturi sa pojedinim vrednostima dobijenim u kliničkoj praksi treba da se vrši veoma pažljivo, uz poznavanje metode koja je korišćena za određivanje. U

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

sadašnjoj kliničkoj praksi, nivoi takrolimusa u punoj krvi prate se imunoesej metodama. Odnos između nivoa takrolimusa pred narednu dozu (C_{24}) i sistemske izloženosti (PIK_{0-24}) je sličan kod obe formulacije takrolimusa, Advagraf i Prograf.

Nivoi takrolimusa pred narednu dozu u krvi prate se tokom post-transplantacionog perioda. Nivoi takrolimusa pred narednu dozu u krvi određuju se oko 24 sata posle primene leka Advagraf, neposredno pre primene sledeće doze. Preporučuje se često praćenje nivoa leka pred narednu dozu, tokom prve dve nedelje nakon transplantacije, a posle toga periodično praćenje tokom terapije održavanja. Nivoi takrolimusa pred narednu dozu u krvi treba takođe pažljivo pratiti i nakon prevođenja pacijenta sa leka Prograf na lek Advagraf, zatim kod prilagođavanja doze, promene imunosupresivne terapije, ili u slučaju istovremene primene lekova koji mogu da promene koncentracije takrolimusa u punoj krvi (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Učestalost praćenja nivoa u krvi treba da bude zasnovano na kliničkim potrebama. S obzirom da takrolimus ima mali klirens, od prilagođavanja doze leka Advagraf do postizanja željenog ravnotežnog stanja može da prođe i nekoliko dana.

Rezultati kliničkog ispitivanja ukazuju da većina pacijenata može uspešno da se leči pri nivoima takrolimusa pred narednu dozu u krvi nižim od 20 nanograma/mL. Prilikom interpretacije nivoa u punoj krvi, neophodno je uzeti u obzir kliničko stanje pacijenta. U kliničkoj praksi, uobičajeni nivoi pred narednu dozu u punoj krvi su u rasponu 5-20 nanograma/mL nakon transplantacije jetre i 10-20 nanograma/mL u ranom post-transplantacionom periodu nakon transplantacije bubrega i srca. Tokom terapije održavanja, koncentracije u krvi bile su uglavnom u rasponu 5-15 nanograma/mL kod pacijenata sa transplantacijom jetre, bubrega i srca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre neophodno je smanjenje doze kako bi se nivo leka u krvi održao u okviru preporučenog ciljnog opsega.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utiče bubrežna funkcija (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka), dozu nije potrebno prilagođavati. Ipak, uzimajući u obzir nefrotoksični potencijal takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje izlučivanja urina).

Rasa

U poređenju sa belom rasom, pacijentima crne rase mogu biti potrebne veće doze takrolimusa da bi postigli slične nivoi pred narednu dozu.

Pol

Nema dokaza o tome da su potrebne različite doze kod pacijenata muškog i ženskog pola da bi se postigli slični nivoi pred narednu dozu.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Starije osobe

Trenutno nisu dostupni dokazi koji ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze kod starijih osoba.

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost leka Advagraf kod dece mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Advagraf predstavlja oralnu formulaciju takrolimusa koja se primenjuje jednom dnevno. Preporučuje se da se oralna dnevna doza leka Advagraf primenjuje jednom dnevno, ujutru. Advagraf kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde treba progutati odmah po vađenju iz blistera. Pacijente treba upozoriti da ne progutaju desikant (sredstvo za skupljanje vlage). Kapsule treba da se progutaju **cele** sa tečnošću (najbolje vodom). Lek Advagraf se obično uzima na prazan želudac, odnosno najmanje 1 sat pre ili 2 do 3 sata posle obroka, kako bi se postigla maksimalna resorpcija (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Ukoliko se zaboravi jutarnja doza, dozu treba uzeti što je pre moguće istog dana. Ne treba uzimati duplu dozu sledećeg jutra.

Kod pacijenata koji ne mogu da uzimaju lekove oralnim putem u ranom post-transplantacionom periodu, terapija takrolimusom se može injicirati intravenskim putem u slučaju dostupnog preparata na tržištu Republike Srbije.

Kontraindikacije

Preosetljivost na takrolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Preosetljivost na druge makrolide.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primećene su medicinske greške, uključujući slučajne, nenamerne ili bez medicinskog nadzora, koje su se odnosile na zamenu formulacije takrolimusa sa trenutnim i formulacije sa produženim oslobađanjem. Ovakve greške dovode do ozbiljnih neželjenih reakcija, uključujući odbacivanje grafta ili do drugih neželjenih reakcija koje mogu biti posledica nedovoljne ili prekomerne izloženosti takrolimusu. Pacijenti treba da primaju uvek istu formulaciju takrolimusa, uz odgovarajući dnevni režim doziranja; zamena jedne formulacije takrolimusa drugom ili promena doziranja, mogu se izvršiti isključivo pod strogim nadzorom lekara, specijaliste transplantacione medicine (videti odeljke Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Advagraf se ne preporučuje za primenu kod dece mlađe od 18 godina, zbog ograničenih podataka o bezbednosti i/ili efikasnosti leka.

Nema još uvek dostupnih podataka o primeni Advagraf formulacije sa produženim oslobađanjem u lečenju odbacivanja alografta kod odraslih pacijenata koji su rezistentni na druge imunosupresive.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Nema još uvek dostupnih podataka o primeni leka Advagraf u profilaksi odbacivanja transplantata kod odraslih pacijenata sa alogenim transplantatom srca.

Tokom početnog post-transplantacionog perioda, treba pažljivo pratiti i rutinski kontrolisati sledeće parametre: krvni pritisak, EKG, neurološki status, funkciju vida, nivo glukoze u krvi natašte, elektrolite (naročito kalijum), rezultate testova funkcije jetre i bubrega, hematološke parametre, vrednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ukoliko se primete klinički značajne promene, treba razmotriti prilagođavanje režima imunosupresivne terapije.

Ukoliko se supstance sa potencijalom za stupanje u interakcije (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija), a posebno snažni inhibitori CYP3A4 (kao što su telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromicin ili klaritromicin) ili induktori CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin) istovremeno primenjuju sa takrolimusom, treba pratiti nivo takrolimusa u krvi zbog prilagođavanja odgovarajuće doze takrolimusa, u cilju održavanja slične izloženosti takrolimusu.

Tokom primene leka Advagraf treba izbegavati biljne preparate koji sadrže kantaron (*Hypericum perforatum*) ili ostale biljne preparate, usled rizika od interakcija koje dovode do smanjenja koncentracije takrolimusa u krvi i smanjenja kliničkih efekata takrolimusa, ili povećanja koncentracije takrolimusa u krvi i rizika od pojave toksičnosti takrolimusa (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Treba izbegavati kombinovanu primenu ciklosporina i takrolimusa i potreban je oprez, ukoliko se takrolimus primenjuje kod pacijenata koji su prethodno primali ciklosporin (videti odeljke Doziranje i način primene i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Treba izbegavati unos većih količina kalijuma ili primenu diuretika koji štete kalijum (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Ukoliko se takrolimus uzima u kombinaciji sa pojedinim lekovima za koje je poznato da ispoljavaju nefrotoksične ili neurotoksične efekte, rizik od ovih efekata može biti povećan (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Imunosupresivni lekovi mogu da utiču na imunološki odgovor na primenjenu vakcinu i vakcinacija tokom primene takrolimusa može biti manje efikasna. Treba izbegavati primenu živih atenuiranih vakcina.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je gastrointestinalna perforacija kod pacijenata koji su lečeni takrolimusom. Kako je gastrointestinalna perforacija medicinski značajan događaj koji može da dovede do životno-ugrožavajućih ili ozbiljnih stanja, odgovarajuća terapija treba odmah da se primeni nakon pojave sumnjivih simptoma ili znakova.

Kod pacijenata sa dijarejom preporučuje se dodatno praćenje koncentracija takrolimusa u krvi, s obzirom da

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

nivoi takrolimusa u krvi mogu biti značajno promenjeni tokom epizoda dijareje.

Kardiološki poremećaji

Ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma, prijavljeni kao kardiomiopatija, primećeni su veoma retko kod pacijenata lečenih lekom Prograf i mogu takođe nastati kod primene leka Advagraf. U većini slučajeva bili su reverzibilni, javljali su se kod koncentracija takrolimusa pred narednu dozu u krvi znatno većih od preporučenih maksimalnih nivoa. Ostali faktori za koje je primećeno da povećavaju rizik od pojave ovih kliničkih stanja, uključuju i već postojeće oboljenje srca, primenu kortikosteroida, hipertenziju, disfunkciju bubrega ili jetre, infekcije, zadržavanje tečnosti i pojavu edema. Shodno tome, visoko rizični pacijentikoji su na jakoj imunosupresivnoj terapiji, moraju se pratiti primenom ehokardiografskih procedura ili EKG pregleda, pre i posle transplantacije (npr. u početku na svaka 3 meseca, a zatim na svakih 9-12 meseci). Ukoliko se razviju poremećaji, treba razmotriti smanjenje doze leka Advagraf ili prelazak na drugi imunosupresivni lek. Takrolimus može da produži QT- interval i da prouzrokuje *Torsades de Pointes*. Potreban je oprez kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT-intervalu, uključujući pacijente sa produženjem QT-intervalu u ličnoj ili porodičnoj istoriji bolesti, sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, bradiaritmijama i poremećajem elektrolita. Opres je takođe neophodan i kod pacijenata sa dijagnostifikovanim ili suspektim kongenitalnim ili stečenim sindromom produženog QT-intervalu ili kod pacijenata na istovremenoj terapiji lekovima za koje je poznato da produžavaju QT-interval, izazivaju poremećaj elektrolita ili povećavaju izloženost takrolimusu (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Limfoproliferativni poremećaji i maligniteti

Kod pacijenata lečenih takrolimusom prijavljeni su limfoproliferativni poremećaji uzrokovani *Epstein-Barr* virusom - EBV (videti odeljak Neželjena dejstva). Istovremena primena kombinacije imunosupresiva, kao što su antilimfocitna antitela (npr. baziliksimumab, daklizumab) dovodi do povećanog rizika nastanka limfoproliferativnih poremećaja uzrokovanih EBV-om. Kod pacijenata sa negativnim nalazom EBV-virusnog kapsidnog antigena (eng. *Viral Capsid Antigen*, VCA) prijavljeno je postojanje većeg rizika za razvoj limfoproliferativnih poremećaja. Zbog toga se kod ove grupe pacijenata mora utvrditi EBV-VCA serologija pre započinjanja primene leka Advagraf. Tokom lečenja, preporučuje se pažljivo praćenje EBV-PCR metodom. Pozitivan EBV-PCR može perzistirati mesecima i sam po sebi nije znak postojanja limfoproliferativnog oboljenja ili limfoma.

Kao i kod drugih snažnih imunosupresivnih lekova, rizik od razvoja sekundarnog kancera nije utvrđen (videti odeljak Neželjena dejstva).

Kao i kod drugih imunosupresivnih lekova, zbog postojanja rizika za razvoj malignih promena na koži, treba smanjiti izlaganje sunčevoj svetlosti i UV-zračenju nošenjem zaštitne odeće i upotrebom zaštitnog sredstva za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Kod pacijenata lečenih imunosupresivima, uključujući i Advagraf, postoji povećani rizik od pojave oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoalnih). Između ostalih, javljaju se i nefropatija povezana sa BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana sa JC virusom. Ove infekcije često su povezane sa visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

do ozbiljnih ili fatalnih stanja, što lekari moraju uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji primaju imunosupresive sa pogoršanjem renalne funkcije ili prisutnim neurološkim simptomima.

Kod pacijenata lečenih takrolimusom prijavljivan je razvoj sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ukoliko se kod pacijenata koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES kao što su glavobolja, promenjen mentalni status, konvulzije i poremećaj vida, neophodno je sprovesti proceduru radiološkog ispitivanja (npr. MRI). Ukoliko se dijagnostikuje PRES, savetuje se adekvatna kontrola krvnog pritiska i konvulzivnih napada i prekid sistemske primene takrolimusa bez odlaganja. Nakon preduzimanja odgovarajućih mera, najveći broj pacijenata potpuno se oporavi.

Izolovana aplazija crvene krvne loze

Prijavljeni su slučajevi izolovane aplazije crvene krvne loze (eng. *pure red cell aplasia*, PRCA) kod pacijenata lečenih takrolimusom. Kod svih ovih pacijenata prijavljeni su faktori rizika za pojavu PRCA, kao što su infekcija parvovirusom B19, postojanje osnovnog oboljenja ili istovremena primena lekova povezanih sa pojavom PRCA.

Posebne populacije

Postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata koji nisu bele rase, kao i kod pacijenata kod kojih postoji povećan imunološki rizik (npr. ponovna transplantacija, dokaz panela reaktivnih antitela, PRA).

Smanjenje doze može biti neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak Doziranje i način primene).

Pomoćne supstance

Budući da Advagraf sadrži laktozu, pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Mastilo za obeležavanje Advagraf kapsula sadrži lecitin iz soje. U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje ne koristiti ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sistemski raspoloživ takrolimus metaboliše se posredstvom hepatičkih enzima CYP3A4. Takođe, postoje dokazi i o presistemsom (gastrointestinalnom) metabolizmu u zidu creva posredstvom CYP3A4. Istovremena primena supstanci za koje se zna da inhibiraju ili indukuju CYP3A4 enzime može uticati na metabolizam takrolimusa i na taj način povećati ili smanjiti nivoe takrolimusa u krvi.

Stoga se izrazito preporučuje pažljivo praćenje nivoa takrolimusa u krvi, kao i praćenje produžavanja QT-

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

intervala (na osnovu EKG-a), renalne funkcije i ostalih neželjenih efekata, kad god se istovremeno primenjuju supstance koje mogu promeniti njegov metabolizam putem CYP3A4 ili na neki drugi način uticati na nivoe takrolimusa u krvi, kao i da se prekine primena ili prilagodi doziranje takrolimusa kako bi se održali slični nivoi izlaganja takrolimusu (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

CYP3A4 inhibitori koji mogu da dovedu do povećanja nivoa takrolimusa u krvi

Klinički se pokazalo da sledeći lekovi povećavaju nivoe takrolimusa u krvi:

Snažne interakcije primećene su prilikom istovremene primene takrolimusa sa antimikoticima, kao što su ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i vorikonazol, sa makrolidnim antibiotikom eritromicinom, inhibitorima HIV-proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) ili inhibitorima HCV-proteaze (npr. telaprevir, boceprevir). Istovremena primena ovih lekova može zahtevati smanjenje doza takrolimusa kod skoro svih pacijenata. Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da do porasta nivoa u krvi obično dolazi usled porasta oralne bioraspoloživosti takrolimusa, zbog inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Uticaj na hepatski klirens je manje izražen.

Slabije interakcije primećene su pri istovremenoj primeni sa klotrimazolom, klaritromicinom, josamicinom, nifedipinom, nikardipinom, diltiazemom, verapamilom, amjodaronom, danazolom, etinil-estradiolom, omeprazolom, nefazodonom i biljnim preparatom iz Kine koji sadrži ekstrakt *Schisandra sphenanthera*.

In vitro, inhibitorno dejstvo na metabolizam takrolimusa pokazale su sledeće supstance: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, hinidin, tamoksifen, (triacetil)oleandomicin.

Sok od grejpfruta treba izbegavati jer je prijavljeno da povećava nivo takrolimusa u krvi.

Lansoprazol i ciklosporin mogu potencijalno dovesti do inhibicije CYP3A4-posredovanog metabolizma takrolimusa i tako povećati koncentracije takrolimusa u punoj krvi.

Druge interakcije koje mogu da dovedu do povećanja nivoa takrolimusa u krvi

Takrolimus se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme. Postoji mogućnost interakcija sa drugim lekovima za koje se zna da imaju veliki afinitet vezivanja za proteine plazme (npr. NSAIL, oralni antikoagulansi ili oralni antidiabetici).

Ostale potencijalne interakcije koje mogu povećati sistemsku izloženost takrolimusu, uključuju primenu prokinetičkih lekova (kao što su metoklopramid i cisaprid), cimetidin i magnezijum-aluminijum-hidroksid.

CYP3A4 induktori koji mogu da dovedu do smanjenja nivoa takrolimusa u krvi.

Klinički se pokazalo da sledeći lekovi smanjuju nivoe takrolimusa u krvi:

Snažne interakcije primećene su pri istovremenoj primeni rifampicina, fenitoina, kantariona (*Hypericum perforatum*), što kod većine pacijenata može zahtevati povećanje doza takrolimusa. Klinički značajne interakcije primećene su takođe i sa fenobarbitalom. Pokazano je da kortikosteroidi u dozama održavanja, smanjuju nivoe takrolimusa u krvi.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Velike doze prednizolona ili metilprednizolona primenjene u terapiji akutnog odbacivanja transplantata, mogu da povećaju ili da smanje nivoe takrolimusa u krvi.
Karbamazepin, metamizol i izoniazid mogu da smanje koncentracije takrolimusa.

Uticao takrolimusa na metabolizam drugih lekova

Poznato je da takrolimus spada u inhibitore CYP3A4 i stoga može da utiče na metabolizam istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu posredstvom CYP3A4.

Takrolimus produžava poluvreme eliminacije istovremeno primenjenog ciklosporina. Dodatno, mogu se razviti i sinergistički/aditivni nefrotoksični efekti. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena ciklosporina i takrolimusa, a pacijente koji su pre takrolimusa primali ciklosporin neophodno je pratiti (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pokazano je da takrolimus povećava nivo fenitoina u krvi.

Takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva, dovodeći do produženja njihovom izlaganju, pa je neophodan poseban oprez prilikom odlučivanja o vrsti kontraceptivnih mera koje će se primeniti.

Interakcije između takrolimusa i statina nisu dovoljno proučene. Klinički podaci ukazuju da prilikom istovremene primene takrolimusa, farmakokinetika statina uglavnom nije promenjena.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da takrolimus može potencijalno da smanji klirens i produži poluvreme eliminacije fentobarbitala i antipirina.

Ostale interakcije koje dovode do klinički štetnih efekata

Istovremena primena takrolimusa sa lekovima za koje se zna da poseduju nefrotoksični ili neurotoksični efekat može dovesti do potenciranja toksičnosti (npr. aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, kotrimoksazol, NSAIL, ganciklovir ili aciklovir).

Povećana nefrotoksičnost primećena je pri istovremenoj primeni takrolimusa sa amfotericinom B i ibuprofenom.

Pošto primena takrolimusa može biti povezana sa hiperkalemijom, ili može potencirati već postojeću hiperkalemiju, unos velikih količina kalijuma ili primenu diuretika koji štede kalijum (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) treba izbegavati (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Imunosupresivni lekovi mogu uticati na odgovor na primenjenu vakcinu i vakcinacija u toku terapije takrolimusom može biti manje efikasna. Primenu živih atenuiranih vakcina treba izbegavati (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Trudnoća

U ispitivanjima kod ljudi, pokazano je da takrolimus prolazi kroz placentu. Ograničeni podaci kod primaoca transplantata pokazuju da rizik od pojave neželjenih reakcija na tok i ishod trudnoće pri primeni takrolimusa nije veći nego pri primeni drugih imunosupresivnih lekova. Međutim, prijavljeni su slučajevi spontanog abortusa. Za sada, nema dostupnih drugih relevantnih epidemioloških podataka. Primenu takrolimusa kod trudnica treba razmotriti, ukoliko nema bezbednije alternativne terapije i kada očekivana korist od njegove primene opravdava potencijalni rizik po razvoj fetusa. U slučaju *in utero* izloženosti, preporučuje se praćenje novorođenčeta radi uočavanja neželjenih događaja takrolimusa (posebno, efekata na bubrege). Postoji rizik od prevremenog porođaja (pre 37. nedelje) (incidenca 66 od 123 rođenja, tj. 53,7%; međutim, podaci su pokazali da je većina novorođenčadi imala normalnu telesnu masu za njihov gestacioni uzrast), kao i za razvoj hiperkalemije kod novorođenčeta (incidenca 8 od 111 novorođenčadi, tj. 7,2%), koja se spontano normalizuje. Ispitivanja na pacovima i kunićima pokazala su da takrolimus uzrokuje embriofetalnu toksičnost pri dozama koje su pokazale maternalnu toksičnost (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Dojenje

Podaci dobijeni ispitivanjem takrolimusa kod ljudi, potvrđuju izlučivanje takrolimusa u majčino mleko. Budući da se štetni efekti kod novorođenčeta ne mogu isključiti, žene ne treba da doje za vreme primene leka Advagraf.

Fertilitet

Primećeni su negativni efekti takrolimusa na fertilitet mužjaka pacova, u vidu smanjenja broja spermatozoida i prokretljivosti (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek Advagraf može uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilom i mašinama.

Takrolimus može izazvati vizuelne i neurološke smetnje. Ovaj efekat može biti pojačan ukoliko se takrolimus istovremeno uzima sa alkoholom.

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja takrolimusa (Advagraf) na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Profil neželjenih reakcija imunosupresivnih lekova često je teško uspostaviti usled prirode postojećeg oboljenja i istovremene primene više lekova.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije (koje su se javljale kod >10% pacijenata) su tremor, oštećenje funkcije bubrega, hiperglikemična stanja, dijabetes melitus, hiperkalemija, infekcije, hipertenzija i nesаница.

Neželjene reakcije grupisane su prema učestalosti na: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$), i nepoznate (ne može se proceniti učestalost iz raspoloživih podataka). U okviru svake grupe, neželjena dejstva su predstavljena po opadajućoj ozbiljnosti reakcije.

Infekcije i infestacije

Kao i pri primeni drugih snažnih imunosupresiva, pacijenti koji primaju takrolimus su češće izloženi povećanom riziku od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, protozoalnih). Može doći do pogoršanja postojećih infekcija. Mogu se javiti generalizovane i lokalne infekcije.

Prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane sa BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom kod pacijenata na terapiji imunosupresivnim lekovima, uključujući Advagraf.

Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Kod pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju postoji povećani rizik od razvoja maligniteta. Prijavljeni su slučajevi benignih i malignih neoplazmi povezanih sa primenom takrolimusa, uključujući i razvoj limfoproliferativnih oboljenja povezanih sa EBV, kao i kožnih maligniteta.

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema

česte: anemija, trombocitopenija, leukopenija, nalazi ispitivanja eritrocita koji odstupaju od normalnih, leukocitoza

povremene: koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, nalazi ispitivanja koagulacije i krvarenja koji odstupaju od normalnih

retke: trombotička trombocitopenijska purpura, hipoprotrombinemija

nepoznate: izolovana aplazija crvene krvne loze (PRCA), agranulocitoza, hemolitička anemija

Imunološki poremećaji

Alergijske i anafilaktoidne reakcije prijavljene su kod pacijenata lečenih takrolimusom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Endokrinološki poremećaji

retke: hirzutizam

Poremećaji metabolizma i ishrane

veoma česte: dijabetes melitus, hiperglikemija, hiperkalemija

česte: metabolička acidoza, ostali poremećaji elektrolita, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezemija, hipokalemija, hipokalcemija, smanjenje apetita, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija

povremene: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihijatrijski poremećaji

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

veoma česte: insomnija
česte: konfuzija i dezorijentacija, depresija, anksioznost, halucinacije, mentalni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji raspoloženja i uznemirenost, noćne more
povremene: psihotični poremećaji

Poremećaji nervnog sistema

veoma česte: glavobolja, tremor
česte: poremećaji nervnog sistema, konvulzije, poremećaj svesti, periferne neuropatije, ošamućenost, parestezije i dizestezije, poremećaj pisanja
povremene: encefalopatija, hemoragije u CNS-u i cerebrovaskularni insult, koma, poremećaj govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija
retke: hipertonija
veoma retke: mijastenija

Poremećaji na nivou oka

česte: poremećaji oka, zamućen vid, fotofobija
povremene: katarakta
retke: slepilo

Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu

česte: tinitus
povremene: hipoakuzija
retke: senzorneuralni gubitak sluha
veoma retke: oštećenje sluha

Kardiološki poremećaji

česte: ishemijska bolest koronarnih arterija, tahikardija
povremene: insuficijencija srca, ventrikularne aritmije i zastoj srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije
retke: perikardijalni izliv
veoma retke: *Torsades de Pointes*

Vaskularni poremećaji

veoma česte: hipertenzija
česte: tromboembolijski i ishemijski događaji, vaskularni hipotenzivni poremećaji, hemoragija, periferni vaskularni poremećaji
povremene: tromboza dubokih vena, šok, infarkt

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

česte: bolest plućnog parenhima, dispnea, pleuralni izliv, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i inflamacije
povremene: respiratorna insuficijencija, poremećaji respiratornog sistema, astma
retke: akutni respiratorni distress sindrom

Gastrointestinalni poremećaji

veoma česte: dijareja, mučnina

česte: gastrointestinalni znaci i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, inflamatorna gastrointestinalna stanja, gastrointestinalne hemoragije, gastrointestinalne ulceracije i perforacije, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, znaci i simptomi dispepsije, flatulencija, nadutost i distenzija, mekana stolica

povremene: akutni i hronični pankreatitis, paralitični ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, oslabljeno pražnjenje želuca

retke: pseudocista pankreasa, subileus

Hepatobilijarni poremećaji

česte: poremećaji žučnih puteva, hepatocelularna nekroza i hepatitis, holestaza i žutica,

retke: venookluzivna bolest jetre, tromboza hepatičke arterije

veoma retke: insuficijencija jetre

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

česte: osip, pruritus, alopecija, akne, pojačano znojenje

povremene: dermatitis, preosetljivost na svetlost

retke: toksična epidermalna nekroliza (*Lyell*-ov sindrom)

veoma retke: *Stevens Johnson*-ov sindrom

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

česte: artralgija, bol u ledima, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetu

povremene: oboljenja zglobova

retke: smanjena pokretljivost

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

veoma česte: oštećenje bubrega

česte: insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaj mokrenja, oligurija, simptomi oboljenja mokraćne bešike i uretre

povremene: hemolitički uremijski sindrom, anurija

veoma retke: nefropatija, hemoragijski cistitis

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki

povremene: dismenoreja i krvarenje iz materice

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

česte: febrilni poremećaji, bol i nelagodnost, astenija, edem, poremećaji percepcije telesne temperature
povremene: stanje slično gripu, osećaj nervoze, osećaj lošeg stanja, sindrom multiorganske disfunkcije, osećaj pritiska u grudima, poremećaj termoregulacije
retke: pad, ulkus, stezanje u grudima, žeđ
veoma retke: uvećanje masnog tkiva

Laboratorijska ispitivanja

veoma česte: nalazi ispitivanja enzima jetre i funkcije jetre koji odstupaju od normalnih
česte: povećanje nivoa alkalne fosfataze u krvi, povećanje telesne mase
povremene: povećanje nivoa amilaze u krvi, nalazi EKG-a koji odstupaju od normalnih, poremećen rad srca i puls, smanjenje telesne mase, povećan nivo laktat dehidrogenaze u krvi
veoma retke: nalaz ehokardiograma koji odstupa od normalnog, elektrokardiogram sa produženim QT intervalom

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

česte: primarna disfunkcija grafta

Primećene su medicinske greške, uključujući slučajne, nenamerne ili bez medicinskog nadzora, koje su se odnosile na zamenu formulacije sa trenutnim oslobađanjem sa formulacijom sa produženim oslobađanjem takrolimusa. Kao posledica toga, prijavljeni su brojni slučajevi odbacivanja transplantata (čija se učestalost ne može proceniti iz raspoloživih podataka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Iskustvo sa predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva nenamernog predoziranja; simptomi su bili: tremor, glavobolja, mučnina i povraćanje, infekcije, urtikarija, letargija, povišene vrednosti azota iz uree u krvi, kao i povišenje koncentracije kreatinina i nivoa alanin aminotransferaze u serumu.

Nije dostupan specifični antidot za takrolimus. U slučaju predoziranja, treba primeniti opšte mere i simptomatsko lečenje.

Usled velike molekulske mase, slabe rastvorljivosti u vodi i izraženog vezivanja za eritrocite i proteine plazme, pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom. U izolovanim slučajevima, kod pacijenata sa veoma visokim nivoima u plazmi, hemofiltracija ili hemodijafiltracija efikasno su snizili toksične koncentracije. Ispiranje želuca i/ili korišćenje adsorbensa (kao što je medicinski uglj) mogu biti korisni ukoliko se primene neposredno posle oralne intoksikacije takrolimusom.

Lista pomoćnih supstanci:

Sadržaj kapsule:

Hipromeloza
Etilceluloza
Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat

Omotač kapsule:

Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Natrijum-laurilsulfat
Želatin

Mastilo (Opacode S-1-15083):

Šelak
Lecitin iz soje
Simetikon
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Hidroksipropilceluloza

Inkompatibilnost

Takrolimus nije kompatibilan sa PVC-om (polivinil-hloridom). Nazogastrična tuba, špricevi, kao i drugi pribor koji se koristi za pripremu ili primenu suspenzije sadržaja Advagraf kapsula ne smeju sadržati PVC.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja zaštitne aluminijumske kesice: 3 godine
Nakon otvaranja aluminijumske kesice: 12 meseci na temperaturi do 30°C

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.
Kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde bi trebalo popiti odmah pošto se izvade iz blistera.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC/aluminijumski blister sa 10 kapsula upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel) ili PVC/PVDC/aluminijumski blister deljiv (perforacijom) na pojedinačne doze sa 10 kapsula upakovan u aluminijumsku kesicu sa desikantom (silika gel).

Advagraf, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Advagraf, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Advagraf, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Advagraf, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

3 blistera sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

3 blistera deljiva (perforacijom) na pojedinačne doze sa desikantom u aluminijumskoj kesici.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi aluminijumska kesica sa 3 blistera po 10 kapsula i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg)
Broj rešenja: 515-01-01525-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg)
Broj rešenja: 515-01-01526-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf[®], kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)