

### **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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: **Strahinjića Bana 39, Beograd-Stari Grad**

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

## 1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Advagraf<sup>®</sup>, 0,5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde  
Advagraf<sup>®</sup>, 1 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde  
Advagraf<sup>®</sup>, 3 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde  
Advagraf<sup>®</sup>, 5 mg, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde

INN: takrolimus

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 51,09 mg.

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 102,17 mg.

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 306,52 mg.

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

laktoza 510,9 mg.

Mastilo koje se koristi za obeležavanje kapsula sadrži lecitin iz soje u tragovima (0,48% od ukupne količine mastila).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula sa produženim oslobađanjem, tvrda.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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.

#### 4.2. 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 4.4 i 4.8). 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.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

### 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 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 PIK<sub>0-24</sub> 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 dnarednu 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).

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

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 ( $PIK_{0-24}$ ) kod leka Advagraf bila je oko 10% niža nego za Prograf. Odnos između nivoa takrolimusa pred narednu dozu ( $C_{24}$ ) i sistemske izloženosti ( $PIK_{0-24}$ ) za Advagraf bio je sličan kao za Prograf. Pri prelasku sa Prograf kapsula na Advagraf, pre, kao i tokom prve dve nedelje posle promene terapije, treba meriti nivo takrolimusa pred narednu dozu. Posle konverzije, treba pratiti nivo 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 4.4 i 4.5). 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-/poliklonskih antitela. Ukoliko se pojave znaci toksičnosti, kao što su teške neželjene reakcije (videti odeljak 4.8), 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 alogenih 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.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

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 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<sub>0-24</sub>) 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 4.5). 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), 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 nivoe pred narednu dozu.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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



### *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.

### *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). 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.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na takrolimus ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Preosetljivost na druge makrolide.

## **4.4. 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 4.2 i 4.8).

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

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

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.

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 4.5), a posebno snažni inhibitori CYP3A4 (kao što su telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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 kantarion (*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 4.5).

Treba izbegavati kombinovanu primenu ciklosporina i takrolimusa i potreban je oprez, ukoliko se takrolimus primenjuje kod pacijenata koji su prethodno primali ciklosporin (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Treba izbegavati unos većih količina kalijuma ili primenu diuretika koji štete kalijum (videti odeljak 4.5).

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 4.5).

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.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-01527-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

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

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



Kod pacijenata sa dijarejom preporučuje se dodatno praćenje koncentracija takrolimusa u krvi, s obzirom da 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 4.5).

#### Limfoproliferativni poremećaji i maligniteti

Kod pacijenata lečenih takrolimusom prijavljeni su limfoproliferativni poremećaji uzrokovani *Epstein-Barr* virusom - EBV (videti odeljak 4.8 ). 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 4.8).

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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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 prijavljiv 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 4.2).

#### 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.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Sistemski raspoloživ takrolimus metaboliše se posredstvom hepatskih enzima CYP3A4. Takođe, postoje dokazi i o presistemskom (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-intervalu (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

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

takrolimusa u krvi, kao i da se prekine primena ili prilagodi doziranje takrolimusa kako bi se održali slični nivoi izlaganja takrolimusu (videti odeljke 4.2 i 4.4).

*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, itraconazol 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 biorasploživosti 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*, inhibitoryno 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.

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

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

Karbamazepin, metamizol i izoniazid mogu da smanje koncentracije takrolimusa.

#### Uticaj 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 4.2 i 4.4). 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 4.4).

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 4.4).

## **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

### 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

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

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).

#### 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).

### **4.7. 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.

### **4.8. 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  $< 1/10$ ); 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

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

---

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 4.4).

#### 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

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,

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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



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: senzoneuralni 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

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

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

---

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

#### 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, žed  
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

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

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  
vema 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

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 ugalj) mogu biti korisni ukoliko se primene neposredno posle oralne intoksikacije takrolimusom.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Imunosupresivna sredstva, inhibitori kalcineurina

**ATC kod:** L04AD02

#### Mehanizam dejstva

Smatra se da su efekti takrolimusa na molekulskom nivou posredovani njegovim vezivanjem za protein u citozolu (FKBP12), koji je odgovoran za intracelularnu akumulaciju jedinjenja. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično i kompetitivno vezuje i inhibiše kalcineurin, dovodeći do kalcijum-zavisne inhibicije puteva transdukcije signala u T-ćelijama i tako sprečava transkripciju određene grupe gena za citokine.

Takrolimus je veoma snažan imunosupresiv čija je aktivnost dokazana eksperimentima kako *in vitro* tako i *in vivo*.

Takrolimus posebno inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su najvećim delom odgovorni za odbacivanje grafta. Takrolimus suprimira aktivaciju T-ćelija i proliferaciju B-ćelija zavisnu od T-helper ćelija, kao i formiranje limfokina (kao što su interleukin-2, -3 i  $\gamma$ -interferon), kao i ekspresiju receptora za interleukin-2.

#### Rezultati kliničkih ispitivanja sprovedenih sa takrolimusom (Advagraf) koji se primenjuje jednom dnevno

##### Transplantacija jetre

Efikasnost i bezbednost lekova Advagraf i Prograf u kombinaciji sa kortikosteroidima je poređena kod 471 *de novo* primalaca transplantata jetre. Učestalost biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja u toku prve 24 nedelje nakon transplantacije bila je 32,6% u Advagraf grupi (N=237) i 29,3% u Prograf grupi (N=234). Razlika u lečenju (Advagraf – Prograf) bila je 3,3% (95% interval poverenja [-5,7%, 12,3%]). Stope preživljavanja pacijenata od 12 meseci su bile 89,2% kod leka Advagraf i 90,8% kod leka Prograf; u grupi koja je primala Advagraf bilo je 25 smrtnih slučajeva (14 žena, 11 muškaraca), a u grupi koja je primala Prograf 24 smrtna slučaja (5 žena, 19 muškaraca). Stope preživljavanja grafta od 12 meseci su bile 85,3% kod leka Advagraf i 85,6% kod leka Prograf.

##### Transplantacija bubrega

Efikasnost i bezbednost lekova Advagraf i Prograf u kombinaciji sa mikofenolat miofetilom (MMF) i kortikosteroidima je poređena kod 667 *de novo* primalaca transplantata bubrega. Učestalost biopsijom potvrđenog akutnog odbacivanja u toku prve 24 nedelje nakon transplantacije bila je 18,6% u Advagraf grupi (N=331) i 14,93% u Prograf grupi (N=336). Razlika u lečenju (Advagraf–Prograf) bila je 3,8% (95% interval poverenja [-2,1%, 9,6%]). Stope preživljavanja pacijenata od 12 meseci su bile 96,9% kod leka Advagraf i 97,5% kod leka Prograf; u grupi koja je primala Advagraf bilo je 10 smrtnih slučajeva (3 žene, 7 muškaraca), a u grupi koja je primala Prograf 8 smrtnih slučajeva (3 žene, 5 muškaraca). Stope preživljavanja grafta od 12 meseci su bile 91,5% kod leka Advagraf i 92,8% kod leka Prograf.

Efikasnost i bezbednost lekova Prograf, ciklosporin i Advagraf, u kombinaciji sa indukcijom baziliksima

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

antitelom, MMF i kortikosteroidima je poređena kod 638 *de novo* primalaca transplantata bubrega. Incidenca neuspeha nakon 12 meseci (koja se definiše kao broj smrtnih slučajeva, gubitka grafta, biopsijom potvrđeno akutno odbacivanje ili prekid praćenja) bila je 14,0% u Advagraf grupi (N=214), 15,1% u Prograf grupi (N=212) i 17,0% u ciklosporin grupi (N=212). Razlika u terapiji je bila -3,0% (Advagraf-ciklosporin) (95,2% interval poverenja [-9,9%, 4,0%]) kod leka Advagraf u odnosu na ciklosporin i -1,9% (Prograf-ciklosporin) (95,2% interval poverenja [-8,9%, 5,2%]) kod leka Prograf u odnosu na ciklosporin. Stope preživljavanja pacijenata od 12 meseci su bile 98,6% kod leka Advagraf, 95,7% kod leka Prograf i 97,6% kod ciklosporina; u grupi koja je primala Advagraf bilo je 3 smrtna slučaja (sva 3 muškarca), u grupi koja je primala Prograf 10 smrtnih slučajeva (3 žene, 7 muškaraca), a u grupi koja je primala ciklosporin 6 smrtnih slučajeva (3 žene, 3 muškarca). Stope preživljavanja grafta od 12 meseci su bile 96,7% kod leka Advagraf, 92,9% kod leka Prograf i 95,7% kod ciklosporina.

Klinička efikasnost i bezbednost primene Prograf kapsula dva puta dnevno u primarnoj transplantaciji organa U prospektivnim ispitivanjima ispitivana je oralna primena leka Prograf kao primarnog imunosupresiva, nakon transplantacije pluća kod oko 175 pacijenata, nakon transplantacije pankreasa kod 475 pacijenata i nakon transplantacije creva kod 630 pacijenata. Sveukupno, bezbednosni profil leka Prograf, pri oralnoj primeni, u ovim objavljenim ispitivanjima bio je sličan onome prijavljenom u velikim ispitivanjima u kojima je Prograf primenjivan kao primarna terapija nakon transplantacije jetre, bubrega i srca. Rezultati efikasnosti najvećih ispitivanja u svakoj od indikacija, sažeti su u sledećem tekstu.

#### *Transplantacija pluća*

Periodične analize nedavno sprovedenog multicentričnog ispitivanja u kome je oralno primenjivan Prograf razmatrale su 110 pacijenata koji su randomizovani 1:1 da primaju ili takrolimus ili ciklosporin. Terapija takrolimusom je započeta kontinuiranom intravenskom infuzijom u dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, a oralno takrolimus je primenjen u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. U toku prve godine nakon transplantacije prijavljen je manji broj slučajeva akutnog odbacivanja grafta u grupi koja je primala takrolimus u odnosu na grupu koja je primala ciklosporin (11,5% nasuprot 22,6%), kao i niža incidenca hroničnog odbacivanja, odnosno sindroma obliterantnog bronhiolitisa (2,86% nasuprot 8,57%). Jednogodišnja stopa preživljavanja pacijenata iznosila je 80,8% u takrolimus grupi i 83% u ciklosporin grupi (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22). Drugo randomizovano ispitivanje uključivalo je 66 pacijenata koji su primali takrolimus i 67 pacijenata koji su primali ciklosporin. Terapija takrolimusom je započeta kontinuiranom intravenskom infuzijom u dozi od 0,025 mg/kg/dan, a oralno takrolimus je primenjen u dozi od 0,15 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze radi postizanja ciljnih nivoa pred narednu dozu od 10 do 20 nanograma/mL. Jednogodišnji procenat preživljavanja pacijenata je bio 83% u takrolimus grupi i 71% u ciklosporin grupi, dok je dvogodišnji procenat preživljavanja iznosio 76%, odnosno 66%. Broj epizoda akutnog odbacivanja na 100 pacijent-dana bio je manji u takrolimus grupi (0,85 epizoda) nego u ciklosporin grupi (1,09 epizoda). Obliterantni bronhiolitis razvio se kod 21,7% pacijenata u takrolimus grupi u odnosu na 38% pacijenata u ciklosporin grupi (p = 0,025). Kod značajno većeg broja pacijenata lečenih ciklosporinom (n = 13) bilo je neophodno promeniti terapiju i uvesti takrolimus, nego što je bilo potrebno promeniti terapiju pacijenatima lečenim takrolimusom na ciklosporin (n = 2) (p = 0,02). (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

U još jednom dodatnom ispitivanju koje je sprovedeno u dva centra, randomizovano je 26 pacijenata da prima

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

takrolimus i 24 pacijenta da prima ciklosporin. Terapija takrolimusom je započeta kontinuiranom intravenskom infuzijom u dozi od 0,05 mg/kg/dan, a oralno takrolimus je primenjen u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze radi postizanja ciljnih nivoa pred narednu dozu od 12 do 15 nanograma/mL. Jednogodišnja stopa preživljavanja pacijenata bila je 73,1% u takrolimus grupi i 79,2% u ciklosporin grupi. Odsustvo akutnog odbacivanja nakon 6 meseci bilo je veće u takrolimus grupi (57,7% nasuprot 45,8%), kao i godinu dana po transplantaciji pluća (50% nasuprot 33,3%).

Rezultati tri ispitivanja pokazali su sličan stepen preživljavanja. Incidenca akutnog odbacivanja brojačano je manja kod primene takrolimusa u sva tri ispitivanja, a rezultati jednog ispitivanja ukazuju na znatno manji broj slučajeva sindroma obliterantnog bronhiolitisa kod pacijenata koji su primali takrolimus.

#### *Transplantacija pankreasa*

Multicentrično ispitivanje oralno primenjenog leka Prograf uključivalo je 205 pacijenata kojima je izvršena istovremena transplantacija pankreasa i bubrega, a koji su bili randomizovani da primaju takrolimus (n = 103) ili ciklosporin (n = 102). Početna oralna doza takrolimusa prema protokolu bila je 0,2 mg/kg/dan, sa naknadnim prilagođavanjem doze da bi se postigli ciljni nivoi pred narednu dozu od 8 do 15 nanograma/mL do 5-og dana, odnosno 5 do 10 nanograma/mL posle 6-og meseca. Jednogodišnje preživljavanje grafta pankreasa bilo je znatno veće u takrolimus grupi u odnosu na ciklosporin grupu: 91,3% naspram 74,5% (p < 0,0005), dok je preživljavanje grafta bubrega bilo slično u obe grupe. Kod ukupno 34 pacijenta izmenjena je terapija sa ciklosporina na takrolimus, dok je samo 6 pacijenata koji su primali takrolimus zahtevalo alternativnu terapiju.

#### *Transplantacija creva*

Publikovano kliničko iskustvo iz jednog centra, o upotrebi leka Prograf, oralno, kao primarne terapije nakon transplantacije creva, pokazalo je da je statistička stopa preživljavanja kod 155 pacijenata (65 –transplantacija creva, 75 – jetra i creva i 25 transplantacija više visceralnih organa) koji su primali takrolimus i prednizon, posle prve godine iznosila 75%, posle prvih 5 godina 54%, a posle 10 godina 42%. U prvim godinama početna oralna doza takrolimusa bila je 0,3 mg/kg/dan. Rezultati su se kontinuirano popravljali sa povećanjem iskustva tokom primene od 11 godina. Brojne inovacije, kao što su tehnike za rano otkrivanje *Epstein-Barr* (EBV) i CMV infekcija, augmentacija koštane srži, dopunska primena antagoniste interleukina-2 daklizumaba, sniženje početnih doza takrolimusa do postizanja ciljnih nivoa pred narednu dozu od 10 do 15 nanograma/mL, kao i najnovija, iradijacija alografta, smatra se da su tokom vremena doprinele da se dobiju bolji rezultati na ovom polju.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Kod ljudi je pokazano da se takrolimus resorbuje duž celog gastrointestinalnog trakta. Raspoloživi takrolimus se generalno brzo resorbuje. Advagraf je formulacija takrolimusa sa produženim oslobađanjem koja daje produžen profil resorpcije posle oralne primene, sa prosečnim vremenom do postizanja maksimalnih koncentracija ( $C_{max}$ ) u krvi od oko 2 sata ( $t_{max}$ ).

Resorpcija je varijabilna i prosečna oralna bioraspoloživost takrolimusa (dobijena primenom formulacije Prograf) kreće se u opsegu od 20% do 25% (individualni opseg kod odraslih pacijenata 6% - 43%). Oralna

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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



bioraspoloživost leka Advagraf bila je smanjena kada se primenjivao posle jela. I brzina i stepen resorpcije leka Advagraf su bili smanjeni kada se primenjivao sa hranom.

Protok žuči ne utiče na resorpciju takrolimusa i stoga se lečenje lekom Advagraf može započeti oralnom primenom.

U stanju ravnoteže (*steady-state*) postoji jaka korelacija između PIK i nivoa leka pred narednu dozu u punoj krvi za lek Advagraf. Praćenjem nivoa leka pred narednu dozu u punoj krvi dobija se dobra procena sistemske izloženosti.

### Distribucija

Kod ljudi, raspoloživost takrolimusa nakon intravenske infuzije može se opisati kao dvofazna.

U sistemskoj cirkulaciji, takrolimus se snažno vezuje za eritrocite, što dovodi do odnosa raspodele između koncentracija u punoj krvi i plazmi od oko 20:1. U plazmi, takrolimus se snažno vezuje za proteine plazme (> 98,8%), uglavnom za serumski albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein.

Takrolimus se u velikoj meri distribuira u organizmu. Volumen distribucije u stanju ravnoteže baziran na plazma koncentracijama iznosi oko 1300 L (zdrave osobe). Odgovarajuća vrednost bazirana na koncentraciji u punoj krvi iznosi u proseku 47,6 L.

### Metabolizam

Takrolimus se u velikoj meri metaboliše u jetri, prvenstveno pomoću citohroma P450-3A4. Smatra se da se takođe delom metaboliše i u zidu creva. Do sada je identifikovano nekoliko metabolita. Za samo jedan od njih je pokazano da *in vitro* ispoljava imunosupresivno dejstvo slično takrolimusu. Ostali metaboliti ispoljavaju slabu ili nikakvu imunosupresivnu aktivnost. U sistemskoj cirkulaciji identifikovan je samo jedan od inaktivnih metabolita u niskoj koncentraciji. Zato, metaboliti ne doprinose farmakološkoj aktivnosti takrolimusa.

### Izlučivanje

Takrolimus pripada grupi lekova sa niskim klirensom. Kod zdravih ispitanika, prosečna vrednost klirensa u celom telu (engl. *total body clearance*, TBC) preračunata iz koncentracije u punoj krvi bila je 2,25 L/h. Kod odraslih pacijenata sa transplantiranom jetrom, bubregom i srcem izmerene vrednosti su 4,1 L/h, 6,7 L/h odnosno 3,9 L/h. Faktori, kao što su niske vrednosti hematokrita i proteina, koji izazivaju povećanje slobodne frakcije takrolimusa, ili ubrzanje metabolizma indukovano primenom kortikosteroida, smatra se da su uzrok većeg klirensa leka posle transplantacije.

Poluvreme eliminacije takrolimusa je dugo i varijabilno. Kod zdravih osoba, prosečno poluvreme eliminacije u punoj krvi je oko 43 sata.

Nakon intravenske i oralne primene takrolimusa obeleženog sa <sup>14</sup>C, najveća radioaktivnost je eliminisana u fecesu. Oko 2% radioaktivnosti se eliminiše urinom. U urinu i fecesu je pronađeno manje od 1% nepromenjenog takrolimusa, što ukazuje na to da se takrolimus skoro kompletno metaboliše pre eliminacije: osnovni put eliminacije je putem žuči.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

### 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Prilikom ispitivanja na pacovima i babunima, pokazano je da se toksičnost leka prvenstveno ispoljava na bubrežima i pankreasu. Kod pacova, takrolimus je prouzrokovao toksične efekte na nervnom sistemu, kao i na čulu vida. Kod kunića posle intravenske primene takrolimusa, uočeni su reverzibilni kardiotoksični efekti..

Kada je takrolimus primenjen intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija u dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, uočeno je produženje QTc intervala kod određenih životinjskih vrsta. Maksimalne koncentracije u krvi postignute sa ovim dozama su bile iznad 150 nanograma/mL, što je više nego 6 puta veće od prosečnih maksimalnih koncentracija zabeleženih pri primeni leka Advagraf u kliničkoj transplantaciji.

Embriofetalna toksičnost primećena je kod pacova i kunića i bila je ograničena na primenu doza koje su izazivale značajnu toksičnost kod skotnih ženki. Kod pacova, pri primeni toksičnih doza bile su oštećene reproduktivne funkcije kod ženki, uključujući rađanje, a kod mladunčadi uočeni su smanjena masa na rođenju, preživljavanje i rast.

Kod pacova je utvrđen negativan efekat takrolimusa na plodnost mužjaka, u vidu smanjenja broja spermatozoida i njihove pokretljivosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci:

#### Sadržaj kapsule:

Hipromeloza  
Etilceluloza  
Laktoza, monohidrat  
Magnezijum-stearat

#### Oмотаč 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

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

## 6.2. 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.

## 6.3. Rok upotrebe

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

## 6.4. 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.

## 6.5. 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  
Broj rešenja: 515-01-01524-15-001 od 11.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg)  
Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)  
Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)  
Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)  
Broj rešenja: 515-01-3839-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg)

kapsula i Uputstvo za lek.

## 6.6. 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.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTELLAS PHARMA BEOGRAD, Strahinjića Bana 39, Beograd-Stari Grad

## 8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg):

4569/2010/12 515-01-01524-15-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg):

515-01-3836-11-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg):

4566/2010/12 515-01-01525-15-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg):

515-01-3837-11-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg):

4571/2010/12 515-01-01526-15-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg):

515-01-3838-11-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg):

4573/2010/12 515-01-01527-15-001

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg):

515-01-3839-11-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (0,5mg):

18.10.2010. 11.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (0,5mg):

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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

---

16.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg):

18.10.2010.            11.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (1mg):

16.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg):

18.10.2010.            11.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (3mg):

16.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg):

18.10.2010.            11.12.2015.

Advagraf<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister deljiv na pojedinačne doze, 30 x (5mg):

16.12.2015.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2015.

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

Broj rešenja: 515-01-3836-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (1mg)

Broj rešenja: 515-01-3837-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-3838-11-001 od 16.12.2015. za lek Advagraf<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde, blister, 30 x (5mg)

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