

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE,
ZPŮSOBY PODÁNÍ, <ŽADATEL(É)>, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH A NORSKU A ISLANDU**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>< Smyšlený název ></u> <u><Název></u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakousko	Prograf	5mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Rakousko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakousko	Prograf	0.5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakousko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Rakousko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakousko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograft	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograft	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograft	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Belgie	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograft	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání

Kypr	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Kypr	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Kypr	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Kypr	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Kypr	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Kypr	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Německo	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Německo	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Řecko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Řecko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Španělsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španělsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španělsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Španělsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španělsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Španělsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španělsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Finsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Francie	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francie	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francie	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Francie	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francie	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francie	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Irsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Irsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Irsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Irsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Itálie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itálie	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itálie	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itálie	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itálie	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Lucembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograft	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Lucembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograft	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Lucembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograft	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Lucembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograft	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Nizozemí	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemsko	Prograft	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Nizozemí	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemsko	Prograft	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Nizozemí	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemsko	Prograft	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Nizozemí	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nizozemsko	Prograft	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Norsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Norsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Norsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Norsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Polsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Polsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Polsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Polsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Portugalsko	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Portugalsko	Astellas Farma Limitida Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Astellas Farma Limitida Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Slovenská republika	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovenská republika	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	5mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovenská republika	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Německo	Prograf	5mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Slovinsko	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovinsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Slovinsko	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovinsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání
Velká Británie	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené království	Prograf	0,5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Velká Británie	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené království	Prograf	1 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Velká Británie	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené království	Prograf	5 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Velká Británie	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené království	Prograf	5 mg/ml	Koncentrát pro přípravu infúzního roztoku	Intravenózní podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU(ECH) ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÝCH EMEA

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO ZHODNOCENÍ TVRDÝCH TOBOLEK A KONCENTRÁTU PRO PŘÍPRAVU INFÚZNÍHO ROZTOKU PROGRAF / PROGRAFT

Vzhledem k tomu, že přípravek s původním názvem Prograf a dalšími souvisejícími názvy má v různých členských státech Evropské unie různý Souhrn údajů o přípravku (SPC), jakož i vzhledem k odlišným národním rozhodnutím, se stalo nutností harmonizovat SPC přípravku s názvem Prograf a souvisejícími názvy v rámci Evropy.

Společnost Fujisawa GmbH jménem všech držitelů rozhodnutí o registraci (viz Příloha I) požádala o harmonizaci svého přípravku s názvem Prograf a souvisejícími názvy, tvrdé tobolky 0,5, 1 a 5 mg (pro perorální užití), a přípravku s názvem Prograf a souvisejícími názvy, koncentrát pro přípravu infúzního roztoku 5mg/ml (pro intravenózní užití), dle článku 30 směrnice 2001/83/EC v upraveném znění.

Kvalitativní aspekty netvoří součást probíhající arbitráže. Byly však zváženy následující otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti:

- Otázky týkající se účinnosti

Transplantace ledvin:

Účinnost takrolimu u transplantace ledvin byla zkoumána v rámci řady studií a různých režimů a lze ji v současné době považovat za osvědčenou volbu léčby, a to jak pro primární imunosupresi, tak pro záchrannou terapii.

Do různých studií byly zahrnuty menší počty dětí, nicméně existuje také jedna randomizovaná kontrolovaná 6-měsíční pediatrická studie (vs. cyklosporinová mikroemulze a kombinovaná léčba s kortikosteroidy a azthioprinem). Úskalím indikace u renálních pediatrických pacientů však je nedostatek dlouhodobých údajů. Tento by měl být řešen formou žádosti o další sledování.

Transplantace srdce u dospělých:

Takrolimus se osvědčil jako alternativa cyklosporinu při využití k imunosupresi při transplantaci srdce. Došlo k tomu zejména na základě dlouhodobých zkušeností s tímto lékem na různých pracovištích v rámci Evropy a Spojených států. Údaje získané z „Registru mezinárodní společnosti pro transplantace srdce a plic“ (ISHLT) potvrzují zjištění hlavní studie primární transplantace srdce, provedené držitelem rozhodnutí o registraci, i výsledky řady menších, otevřených, randomizovaných i nerandomizovaných studií, omezených na jednotlivá pracoviště. Na základě těchto údajů se jeví účinnost takrolimu jako dobře osvědčená.

Pokud jde o léčbu akutní rejekce, bylo prokázáno, že léčba takrolimem poskytuje buď výrazné zlepšení s ohledem na hodnocení rejekce na základě histologické endomyokardiální biopsie, nebo úplné vyřešení rejekce. Většina údajů, jež hovoří pro tuto indikaci, jsou dle očekávání retrospektivní povahy. Nicméně v situaci, kdy je pravděpodobným výsledkem opakovaná transplantace či smrt, je na místě liberálnější přístup k indikaci.

Transplantace srdce u pediatrických pacientů:

Údaje o transplantaci srdce u dětí jsou sporé, a to vzhledem k nízkému počtu ročně prováděných transplantací. Výroční zpráva ISHLT proto doplňuje důležité informace ohledně využití transplantace srdce u dětí. Jak ukazují publikované údaje i výroční zpráva ISHLT, takrolimus je schopen nahradit cyklosporin coby primární imunosupresivní terapii.

Pokud jde o léčbu akutní rejekce, bylo prokázáno, že léčba takrolimem poskytuje buď výrazné zlepšení s ohledem na hodnocení rejekce na základě histologické endomyokardiální biopsie, nebo úplné vyřešení rejekce. Většina údajů, jež hovoří pro tuto indikaci, jsou dle očekávání retrospektivní povahy. Nicméně v situaci, kdy je pravděpodobným výsledkem opakovaná transplantace či smrt, je na místě liberálnější přístup k indikaci.

Transplantace jater:

Mnohé menší i středně rozsáhlé klinické studie konzistentně dokazují, že takrolimus představuje účinné udržující imunosupresivum, pokud je používán jako součást kombinované léčby. Při přímém porovnání s cyklosporinem se s ohledem na účinnost jeví jako mírně výhodnější. Toto tvrzení rovněž podporuje větší počet pacientů vyžadujících záchrannou terapii v podobě přechodu z cyklosporinu na takrolimus než těch, u nichž je situace opačná. Bylo by vhodné uznat situaci, která již *de facto* existuje, tj. že takrolimus se používá k primární imunosupresi i záchranné terapii coby imunosupresivum u transplantace jater, a udělit přípravku příslušnou terapeutickou indikaci.

Jiné aloštěpy (plíce, pankreas a střevo)

Jsou poskytnuta doporučení ohledně dávkování u terapie rejekce „jiných aloštěpů“. Tato doporučení pro transplantace plic, pankreatu a střeva vycházejí z údajů získaných na základě omezených prospektivních klinických studií.

Bylo provedeno několik změn SPC, zejména v souvislosti s klinickými indikacemi (4.1) a dávkováním a způsobem podávání (4.2).

Dále byla do odstavců o zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití (4.4), o interakcích s jinými léčivými přípravky a jiných formách interakce (4.5) a o farmakokinetických vlastnostech přípravku (5.2) zahrnuta zjištění z oblasti klinické farmakologie.

- Otázky týkající se bezpečnosti

Databáze údajů o bezpečnosti pro takrolimus je kusá a nepřesvědčivá. Klinické studie vedené na pacientech s jinými indikacemi než s transplantacemi jater a ledvin jsou poměrně nepočtené a jeví se jako iniciované spíše výzkumnými pracovníky než držitelem rozhodnutí o registraci. Dokonce i studie pacientů s transplantacemi jater a ledvin jsou pouze středního rozsahu.

Za zmínku stojí pravděpodobná větší tendence takrolimu a cyklosporinu způsobovat intoleranci glukózy a klinicky manifestovat diabetes mellitus.

Pravděpodobnost následků dlouhodobé imunosuprese, vznik infekcí a tvorba nádorů, se s dobou trvání léčby zvyšuje, ovšem tato otázka nebyla diskutována. Byly poskytnuty pouze anekdotické popisy izolovaných pacientů či malých skupin pacientů v různých indikacích orgánové transplantace. Dlouhodobý profil bezpečnosti takrolimu dosud nebyl systematicky zkoumán.

Bylo provedeno několik změn SPC, a to v různých odstavcích. Kontraindikace (4.3) zůstaly beze změn. Úprava znění byla provedena v odstavci věnovanému těhotenství a kojení (4.6), aby text byl jasnější a odpovídal směrnici o souhrnu údajů o přípravku. Došlo k opravě rozporů mezi odstavcem 4.6 (Těhotenství a kojení) a 5.3 (Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti) a byly doplněny informace týkající se mužské plodnosti. Odstavec věnovaný nežádoucím účinkům (4.8) byl přepracován tak, aby vyhovoval směrnici o souhrnu údajů o přípravku. Došlo rovněž k úpravě klasifikace a terminologie dle systému orgánové klasifikace MedDRA.

Zvážení poměru přínosu a rizik

Na základě dokumentace, kterou předložil držitel rozhodnutí o registraci, a vědecké diskuse v rámci Komise, výbor CHMP usoudil, že poměr přínosu a rizik přípravku s názvem Prograf a souvisejícími názvy je příznivý pro použití v souvislosti s:

- profylaxí rejekce transplantátu u příjemců jaterního, ledvinového či srdečního aloštěpu;
- léčbou rejekce aloštěpu, jež je rezistentní k léčbě jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

Neshody označené v úvodu zprávy byly vyřešeny.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU(ECH) ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Za situace, kdy

- rozsahem zprávy byla harmonizace Souhrnů údajů o přípravku,
- Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace, navržené držiteli rozhodnutí o registraci, byly hodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci Komise,

výbor CHMP doporučil úpravy rozhodnutí o registraci, pro něž je uveden Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace v Příloze III Vyjádření výboru CHMP k přípravku s názvem Prograf a souvisejícími názvy (viz Příloha I).

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 0,5 mg tvrdé tobolky
Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 1 mg tvrdé tobolky
Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg tvrdé tobolky

[viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se národní údaje]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u příjemců jaterního, ledvinového nebo srdečního alotransplantátu.

Léčba v případě odlučování aloimplantátu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba <(Smyslený) název přípravku> vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a ošetřováním pacientů po transplantaci.

Všeobecná doporučení

Doporučené počáteční dávkování, které je uvedeno dále, je myšleno pouze jako návod. Dávkování léčivého přípravku <(Smyslený) název přípravku> musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta doplněném o sledování krevních hodnot (doporučené cílové minimální koncentrace v rovnovážném stavu v plné krvi jsou uvedeny níže). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba uvážit změnu imunosupresivního režimu. Přípravek <(Smyslený) název přípravku> může být podáván buď v intravenózně, nebo perorálně. Zpravidla může podávání začít perorálně. Pokud je to nutné, lze obsah tobolky vysypat do vody, a tu podat nazogastrickou sondou.

V počátečním pooperačním období je přípravek <(Smyslený) název přípravku> běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávkování se může lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu.

Způsob podávání

Doporučuje se perorální denní dávku rozdělit na dvě denní dávky (např. ráno a večer). Tobolky je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Tobolky by měly být spolknuty s tekutinou (nejlépe vodou). Tobolky by se měly užívat nalačno, nebo nejméně 1 hodinu před, případně 2-3 hodiny po jídle, aby se tak zajistila maximální absorpce (viz bod 5.2.).

Délka podávání

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

Doporučené dávkování - Transplantace jater

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčbu přípravkem <(Smyšlený) název přípravku> je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den rozdělenou na dvě dávky (např. ráno a večer). Podávání by mělo začít přibližně 12 hodin po skončení operace.

Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,01-0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se rozdělí na dvě dávky (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávky <(Smyšlený) název přípravku> obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem <(Smyšlený) název přípravku>. Posttransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku <(Smyšlený) název přípravku>, doplňková léčba kortikosteroidy a zavedení krátkodobého podávání mono/polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky - viz bod 4.8), bude možná nutné snížit dávky <(Smyšlený) název přípravku>.

Při přechodu na <(Smyšlený) název přípravku> je třeba léčbu zahájit počáteční perorální dávkou doporučenou k primární imunosupresi.

Informace o přechodu z cyklosporinu na <(Smyšlený) název přípravku> jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace ledvin

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčba <(Smyšlený) název přípravku> by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V případech, kde klinický stav pacienta neumožňuje perorální léčbu, je třeba intravenózní léčbu zahájit dávkou 0,05-0,10 mg/kg/den jako kontinuální 24 hodinovou infúzí.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávku 0,30 mg/kg/den je třeba rozdělit do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud klinický stav pacienta nedovoluje perorální podávání, musí se podat počáteční intravenózní dávka 0,075-0,100 mg/kg/den jako kontinuální 24 hodinová infúze.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávka <(Smyšlený) název přípravku> obvykle snižuje. V některých případech se souběžná imunosupresivní terapie může ukončit, a pacient může dostávat duální léčbu založenou na <(Smyšlený) název přípravku>. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku <(Smyšlený) název přípravku>, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání mono/polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky viz bod 4.8.), bude možná nutné snížit dávky <(Smyšlený) název přípravku>.

Informace o přechodu z cyklosporinu na <(Smyšlený) název přípravku> jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace srdce

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

<(Smyšlený) název přípravku> lze užívat buď s protilátkovou indukcí (což umožňuje pozdější zahájení terapie přípravkem <(Smyšlený) název přípravku>), nebo u klinicky stabilizovaných pacientů alternativně i bez ní.

Po indukci protilátkami má být perorální léčba <(Smyšlený) název přípravku> zahájena dávkou 0,075 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Podávání má být zahájeno do 5 dnů po provedeném chirurgickém zákroku, jakmile je klinický stav pacienta stabilizován. Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podat dávku perorální cestou, je třeba zahájit intravenózní léčbu ve formě kontinuální 24-hodinové infúze v dávce 0,01 – 0,02 mg/kg/den.

Byl publikován i alternativní postup, kdy byl takrolimus podán perorálně do 12 hodin po transplantaci. Tento přístup byl vyhrazen pro pacienty bez orgánové dysfunkce (např. renální). V takových případech byl takrolimus podáván perorálně v počáteční dávce 2 – 4 mg denně v kombinaci s mofetil-mykofenolátem a kortikoidy nebo v kombinaci se sirolimem a kortikoidy.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Při pediatrické transplantaci srdce se <(Smyšlený) název přípravku> používá s indukcí protilátkami i bez ní.

U pacientů bez indukce protilátkami je doporučená počáteční dávka v případě zahájení léčby intravenózním podáváním <(Smyšlený) název přípravku> 0,03-0,05 mg/kg/den v kontinuální infúzi po dobu 24 hodin, aby koncentrace takrolimu v krvi dosahovala hodnot 15-25 ng/ml. Jakmile je to klinicky proveditelné, měli by být pacienti převedeni na perorální léčbu. První dávka při perorální terapii by měla být 0,30 mg/kg/den, a měla by být zahájena 8 až 12 hodin po ukončení intravenózního podávání.

Po indukci protilátkami, pokud je léčba <(Smyšlený) název přípravku> zahájena perorálně, je doporučená počáteční dávka 0,10-0,30 mg/kg/den a má být aplikována ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

Dávky <(Smyšlený) název přípravku> se obvykle v potransplantačním období snižují.

Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Rejekční léčba u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky <(Smyšlený) název přípravku>, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání mono/polyklonálních protilátek.

U dospělých pacientů převedených na <(Smyšlený) název přípravku> by měla být počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

U pediatrických pacientů převedených na <(Smyšlený) název přípravku> by měla být počáteční perorální dávka 0,20-0,30 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Informace o konverzi z cyklosporinu na <(Smyšlený) název přípravku> je v níže uvedené kapitole „Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů“.

Doporučené dávkování-Rejekční léčba u jiných typů alotransplantací

Doporučené dávkování u transplantací plic, pankreatu a střeva je založeno na omezených údajích z prospektivních klinických studií. U pacientů po transplantaci plic byl <(Smyšlený) název přípravku> podáván v počáteční perorální dávce 0,10-0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu byla počáteční perorální dávka 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva byla tato dávka 0,3 mg/kg/den.

Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pediatričtí pacienti

Obecně potřebují pediatričtí pacienti k dosažení obdobných hladin v krvi dávky 1,5 až 2x vyšší než dospělí.

Starší pacienti

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

Konverze z cyklosporinu

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na <(Smyšlený) název přípravku> je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.4 a 4.5). Terapii <(Smyšlený) název přípravku> je možné začít po stanovení koncentrace cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání <(Smyšlený) název přípravku>. V praxi byla terapie <(Smyšlený) název přípravku> zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je vhodné pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Doporučené cílové koncentrace v plné krvi

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerability každého jednotlivého pacienta. Pro optimalizaci dávkování je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi, včetně poloautomatického stanovení mikročásticovou enzymovou imunometodou (MEIA). Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V běžné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v krvi. Při perorální léčbě se krev na stanovení minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu má odebrat 12 hodin po jeho podání, tedy těsně před podáním další dávky. Frekvence monitorování takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že <(Smyšlený) název přípravku> je přípravek s nízkou clearance, může se změna v nastavení režimu dávkování projevit v krvi až po několika dnech. Minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu by měly být kontrolovány v časném potransplantačním období přibližně 2x týdně, a potom pravidelně v průběhu udržovací léčby. Monitorování hladin takrolimu v krvi je nutné také při úpravě jeho dávek, změně imunosupresivního režimu, nebo při souběžné terapii látkami, které mohou měnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5.).

Z analýz klinických studií vyplývá, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta.

V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly hladiny u všech typů transplantací obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo jiné makrolidy.

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevního tlaku, EKG, neurologického a zraťového stavu, glykémie nalačno, iontů (zvláště draslíku), jaterních a ledvinových funkčních testů, hematologických parametrů, srážlivosti a hladin bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích k poklesu hladin takrolimu v krvi a tedy snížení jeho klinického účinku je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s <(Smyšlený) název přípravku> (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

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

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

Vzácně byly pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa popsané jako kardiomyopatie. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovaly se primárně u dětí, u nichž byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických příznaků, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, poruchu funkce ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edémy. U vysoce rizikových pacientů, hlavně u malých dětí a u pacientů s vysokými dávkami imunosupresiv, je proto nutné sledování před transplantací i po ní (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud tato vyšetření prokáží jakékoliv změny, je třeba uvážit snížení dávky <(Smyslený) název přípravku>, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval, ale zatím neexistuje zásadní důkaz, že způsobuje Torsades de Pointes. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.

U pacientů léčených <(Smyslený) název přípravku> se mohou vyvinout lymfoproliferativní poruchy spojené s EBV. Pacientům převedeným na <(Smyslený) název přípravku> se nesmí současně aplikovat antilymfocytární terapie. U velmi malých dětí (2 roky), které jsou EBV-VCA-negativní, bylo zjištěno vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativních poruch. Proto musí být EBV-VCA sérologie u této skupiny pacientů zjišťována už před zahájením léčby <(Smyslený) název přípravku>. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. EBV-PCR pozitivita může přetrvávat i několik měsíců a sama o sobě nemusí znamenat lymfoproliferativní onemocnění nebo lymfom.

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem. Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Souběžné užívání léčivých přípravků a léků rostlinného původu, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi. Proto se doporučuje sledovat hladiny takrolimu v krvi, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A a přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz bod 4.2 a 4.4).

Inhibitory metabolismu

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu a nefazodonu.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*:

bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

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

Induktory metabolismu

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu následující látky:

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

Vysoké dávky prednizolonu nebo metylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejekce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

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

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

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

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

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

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

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

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

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

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

Upozornění v souvislosti s vazbou na bílkoviny

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

4.6. Těhotenství a kojení

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko vlivu nežádoucích účinků na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. V současné době nejsou žádné jiné relevantní epidemiologické údaje k dispozici. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí účinky takrolimu (zvláště vliv na ledviny).

Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) a také hyperkalémie u novorozence, která se však spontánně upraví.

U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují

toxicitu pro matku (viz bod 5.3). Takrolimus ovlivňoval fertilitu potkaních samic (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus přestupuje do mateřského mléka. Poněvadž se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání <(Smyslený) název přípravku> kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je současně s přípravkem <(Smyslený) název přípravku> podáván alkohol.

4.8. Nežádoucí účinky

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

Mnohé z dále uváděných nežádoucích účinků jsou reverzibilní a/nebo reagují na snížení dávky. Zdá se, že při perorální aplikaci je výskyt nežádoucích účinků nižší v porovnání s intravenózním podáním. Nežádoucí účinky uvádíme v sestupném pořadí podle frekvence výskytu: velmi časté (>1/10), časté (>1/100, < 1/10), méně časté (>1/1000, <1/100), vzácné (>1/10 000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10 000, včetně jednotlivých hlášených případů).

Infekční a parazitární onemocnění

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce.

Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem bylo referováno o benigních a maligních novotvarech včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytóza, abnormální výsledky analýzy erytrocytů
méně časté: koagulopatie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení, pancytopenie, neutropenie
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie

Poruchy imunitního systému

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

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalémie
časté: hypomagnezémie, hypofosfatémie, hypokalémie, hypokalémie, hyponatrémie, retence tekutin, hyperurikémie, snížená chuť k jídlu, anorexie, metabolické acidózy, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie, abnormality jiných iontů
méně časté: dehydratace, hypoproteinémie, hyperfosfatémie, hypoglykémie

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry, halucinace, mentální poruchy

méně časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: tremor, bolest hlavy

časté: záchvatovité stavy, poruchy vědomí, parestázie a dysestázie, periferní neuropatie, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému

méně časté: kóma, krvácení do CNS a cerebrovaskulární příhody, paralýza a paréza, encefalopatie, abnormality v řeči a používání jazyka, amnézie

vzácné: hypertonie

velmi vzácné: myastenien

Oční poruchy

časté: rozmazané vidění, fotofobie, oční poruchy

méně časté: katarakta

vzácné: slepota

Ušní poruchy

časté: tinitus

méně časté: hypoakusie

vzácné: neurosenzorická hluchota

velmi vzácné: poškození sluchu

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie

méně časté: ventrikulární arytmie a zástava srdce, selhání srdce, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, supraventrikulární arytmie, palpitace, abnormální EKG nálezy, abnormality srdeční frekvence a pulsu

vzácné: perikardiální výpotek

velmi vzácné: abnormální echokardiogram

Cévní poruchy:

velmi časté: hypertenze

časté: krvácení, tromboembolické a ischemické příhody, periferní vaskulární poruchy, cévní hypotenzivní poruchy

méně časté: infarkt, trombóza hlubokých žil končetin, šok

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: dušnost, choroby plicního parenchymu, pleurální výpotek, faryngitis, kašel, nosní kongesce a záněty

méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma

vzácné: syndrom akutní respirační tísně

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea

časté: gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální ulcerace a perforace, gastrointestinální krvácení, stomatitis a ulcerace, ascites, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, dyspeptické příznaky, zácpa, flatulence, plynatost a roztažení střev, řídká stolice, gastrointestinální příznaky

méně časté: paralytický ileus, peritonitis, akutní a chronická pankreatitis, zvýšená hladina amylázy v krvi, gastroezofageální reflux, poruchy vyprazdňování žaludku

vzácné: subileus, pankreatická pseudocysta

Poruchy jater a žlučových cest

časté: abnormality jaterních enzymů a funkce jater, cholestáza a žloutenka, hepatocelulární poškození a hepatitis, cholangitis

vzácné: trombóza jaterní arterie, venookluzivní choroba jater

velmi vzácné: selhání jater, stenóza žlučovodu

Poruchy kůže a podkoží

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

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

časté: bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti v končetinách, bolesti zad
méně časté: poruchy kloubů

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: poškození ledvin
časté: selhání ledvin, akutní selhání ledvin, oligurie, renální tubulární nekróza, toxická nefropatie, močové abnormality, příznaky poškození měchýře a uretry
méně časté: anurie, hemolyticko-uremický syndrom
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitis

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

časté: astenické stavy, febrilní stavy, edémy, bolest a diskomfort, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, porušené vnímání tělesné teploty
méně časté: multiorgánové selhání, flu-like syndrom, teplotní intolerance, pocit tlaku v hrudníku, nervozita, pocit nenormality, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti
vzácné: žízeň, pády, sevření hrudníku, snížená pohyblivost, vředy
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu

časté: primární dysfunkce štěpu

4.9. Předávkování

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

Při předávkování přípravkem <(Smyslený) název přípravku> neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba provádět obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: makrolidové imunosupresivum, ATC kód: L04A A05

Mechanismus účinku a farmakodynamické působení

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuňčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 -

takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálu v transdukční cestě T-buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů lymfokinů.

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

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

Výsledky uveřejněných údajů jiných primárních transplantací orgánů

<(Smyslený) název přípravku> se stal uznávaným způsobem léčby jako primární imunosupresivní léčivý přípravek po transplantaci plic, pankreatu a střeva. V uveřejněných prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantací jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl zjištěn nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5% proti 22,6%), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86% proti 8,57%). Podíl jednoletého přežití byl 80,8% u takrolimu a 83% u cyklosporinové skupiny (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1% pacientů léčených takrolimem a 79,2% pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7% proti 45,8%) i po jednom roce (50% proti 33,3%) (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

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

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přihojení transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší po podání takrolimu – 91,3%, než po cyklosporinu – 74,5% ($p<0,0005$), zatímco přihojení transplantovaných ledvin bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34

pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití takrolimu k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednizon byla 75% po jednom roce, 54% po 5 letech a 42% po 10 letech. Na začátku sledování byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, rozmnožení kostní dřeně, současné užívání antagonisty interleukinu-2 daklizumabu, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml, a nejnověji ozáření alotransplantátu (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu.

Po perorálním podání <(Smyšlený) název přípravku> tobolky je maximální koncentrace (C_{max}) takrolimu v krvi dosaženo přibližně za 1-3 hodiny. U některých pacientů se zdá, že je takrolimus vstřebáván kontinuálně po delší období, což má za následek poměrně plochý profil absorpce. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání takrolimu je v rozmezí 20% - 25%.

U většiny pacientů po transplantaci jater bylo po perorálním podání (0,30 mg/kg/den) dosaženo steady-state koncentrace takrolimu během 3 dnů.

U zdravých osob se prokázalo, že <(Smyšlený) název přípravku> 0,5 mg, <(Smyšlený) název přípravku> 1 mg a <(Smyšlený) název přípravku> 5 mg tvrdé tobolky jsou bioekvivalentní, pokud jsou podávány v ekvivalentních dávkách.

Rychlost absorpce a množství absorbovaného takrolimu je největší nalačno. Přítomnost potravy snižuje jak rychlost absorpce, tak množství absorbovaného takrolimu. Tento vliv je zvláště významný u potravy s vysokým obsahem tuku, méně zřetelný je u potravy s vysokým obsahem sacharidů.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci jater byla biologická dostupnost takrolimu po perorální aplikaci snížena, když byl podán po jídle se středním obsahem tuku (34 % energetické hodnoty).

Evidentní bylo snížení AUC (27%) a C_{max} (50%) a zvýšení t_{max} (173%) v plné krvi.

Ve studii se stabilizovanými pacienty po transplantaci ledvin, kterým byl podán <(Smyšlený) název přípravku> okamžitě po standardní kontinentální snídani, byl účinek na biologickou dostupnost po perorálním podání méně zřetelný. Pokles v AUC (2 - 12 %) a C_{max} (15 - 38 %) a vzestup t_{max} (38 - 80 %) v plné krvi byly zřejmé.

Žluč neovlivňuje absorpci <(Smyšlený) název přípravku>.

Existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi.

Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce a eliminace

Využití takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémové cirkulaci se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací plná krev/plazma 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (98,8%) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídající údaje v celé krvi jsou okolo 47,6 l.

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance (TBC) stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí. U dětí po transplantaci jater je celková tělesná clearance dvakrát vyšší než u dospělých pacientů po transplantaci jater. Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované

kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů. Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin. U dospělých pacientů po transplantaci jater je to průměrně 11,7 hodin, u dětí po transplantaci jater v průměru 12,4 hodin, v porovnání s 15,6 hodin u dospělých pacientů po transplantaci ledvin. Zvýšené hodnoty clearance přispívají ke kratšímu poločasu pozorovanému u pacientů po transplantacích.

Metabolizmus a biotransformace

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

Vylučování

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

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

[Doplní se národní údaje]

6.2. Inkompatibility

[Doplní se národní údaje]

6.3. Doba použitelnosti

[Doplní se národní údaje]

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

[Doplní se národní údaje]

6.5. Druh obalu a velikost balení

[Doplní se národní údaje]

6.6. Zvláštní opatření pro zneškodnění

[Doplní se národní údaje]

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku

[viz Příloha I – doplň se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplň se národní údaje]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplň se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u příjemců jaterního, ledvinového nebo srdečního alotransplantátu.

Léčba v případě odlučování aloimplantátu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba <(Smyslený) název přípravku> vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a ošetřováním pacientů po transplantaci.

Všeobecná doporučení

Doporučené počáteční dávkování, které je uvedeno dále, je myšleno pouze jako návod. Dávkování léčivého přípravku <(Smyslený) název přípravku> musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta doplněném o sledování krevních hodnot (doporučené cílové minimální koncentrace v rovnovážném stavu v plné krvi jsou uvedeny níže).

Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba uvážit změnu imunosupresivního režimu.

Přípravek <(Smyslený) název přípravku> může být podáván buď v intravenózně nebo perorálně.

Zpravidla může podávání začít perorálně. Pokud je to nutné, lze obsah tobolky vysypat do vody, a tu podat nazogastrickou sondou.

V počátečním pooperačním období je přípravek <(Smyslený) název přípravku> běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávkování se může lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu.

Způsob podávání

Koncentrát je třeba použít k intravenózní infúzi pouze po zředění vhodným nosičem (viz bod 6.6).

Délka podávání

Pacienta je nutné převést na perorální léčbu ihned, jakmile to jeho stav umožní. Intravenózní terapie by neměla trvat déle než 7 dní.

Doporučené dávkování - Transplantace jater

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčbu přípravkem <(Smyslený) název přípravku> je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den

rozdělenou na dvě dávky (např. ráno a večer). Podávání by mělo začít přibližně 12 hodin po skončení operace.

Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,01-0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se rozdělí na dvě dávky (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05 mg/kg/den podávanou kontinuální infúzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávky <(Smyslený) název přípravku> obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit souběžnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem <(Smyslený) název přípravku>. Posttransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku <(Smyslený) název přípravku>, doplňková léčba kortikosteroidy a zavedení krátkodobého podávání mono/polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky - viz bod 4.8), bude možná nutné snížit dávky <(Smyslený) název přípravku>.

Při přechodu na <(Smyslený) název přípravku> je třeba léčbu zahájit počáteční perorální dávkou doporučenou k primární imunosupresi.

Informace o přechodu z cyklosporinu na <(Smyslený) název přípravku> jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace ledvin

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

Perorální léčba <(Smyslený) název přípravku> by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V případech, kde klinický stav pacienta neumožňuje perorální léčbu, je třeba intravenózní léčbu zahájit dávkou 0,05-0,10 mg/kg/den jako kontinuální 24 hodinovou infúzí.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Počáteční perorální dávku 0,30 mg/kg/den je třeba rozdělit do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud klinický stav pacienta nedovoluje perorální podávání, musí se podat počáteční intravenózní dávka 0,075-0,100 mg/kg/den jako kontinuální 24 hodinová infúze.

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

V potransplantačním období se dávka <(Smyslený) název přípravku> obvykle snižuje. V některých případech se souběžná imunosupresivní terapie může ukončit, a pacient může dostávat duální léčbu založenou na <(Smyslený) název přípravku>. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Léčba rejekce u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky přípravku <(Smyslený) název přípravku>, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání mono/polyklonálních protilátek. Pokud se objeví příznaky toxicity (např. výrazné nežádoucí účinky viz bod 4.8.), bude možná nutné snížit dávky <(Smyslený) název přípravku>.

Informace o přechodu z cyklosporinu na <(Smyslený) název přípravku> jsou uvedeny níže v odstavci „Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů“.

Doporučené dávkování - transplantace srdce

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých

<(Smyslený) název přípravku> lze užívat buď s protilátkovou indukcí (což umožňuje pozdější zahájení terapie přípravkem <(Smyslený) název přípravku>), nebo u klinicky stabilizovaných pacientů alternativně i bez ní.

Po indukci protilátkami má být perorální léčba <(Smyslený) název přípravku> zahájena dávkou 0,075 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Podávání má být zahájeno do 5 dnů po provedeném chirurgickém zákroku, jakmile je klinický stav pacienta stabilizován. Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podat dávku perorální cestou, je třeba zahájit intravenózní léčbu ve formě kontinuální 24-hodinové infúze v dávce 0,01 – 0,02 mg/kg/den.

Byl publikován i alternativní postup, kdy byl takrolimus podán perorálně do 12 hodin po transplantaci. Tento přístup byl vyhrazen pro pacienty bez orgánové dysfunkce (např. renální). V takových případech byl takrolimus podáván perorálně v počáteční dávce 2 – 4 mg denně v kombinaci s mofetilmykofenolátem a kortikoidy nebo v kombinaci se sirolimem a kortikoidy.

Profylaxe rejekce transplantátu u dětí

Při pediatrické transplantaci srdce se <(Smyšlený) název přípravku> používá s indukci protilátkami i bez ní.

U pacientů bez indukce protilátkami je doporučená počáteční dávka v případě zahájení léčby intravenózním podáváním <(Smyšlený) název přípravku> 0,03-0,05 mg/kg/den v kontinuální infúzi po dobu 24 hodin, aby koncentrace takrolimu v krvi dosahovala hodnot 15-25 ng/ml. Jakmile je to klinicky proveditelné, měli by být pacienti převedeni na perorální léčbu. První dávka při perorální terapii by měla být 0,30 mg/kg/den, a měla by být zahájena 8 až 12 hodin po ukončení intravenózního podávání.

Po indukci protilátkami, pokud je léčba <(Smyšlený) název přípravku> zahájena perorálně, je doporučená počáteční dávka 0,10-0,30 mg/kg/den a má být aplikována ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a dětí

Dávky <(Smyšlený) název přípravku> se obvykle v potransplantačním období snižují.

Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Rejekční léčba u dospělých a dětí

Pro zvládnutí rejekční krize byly používány zvýšené dávky <(Smyšlený) název přípravku>, doplňková léčba kortikosteroidy a krátkodobé podávání mono/polyklonálních protilátek.

U dospělých pacientů převedených na <(Smyšlený) název přípravku> by měla být počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

U pediatrických pacientů převedených na <(Smyšlený) název přípravku> by měla být počáteční perorální dávka 0,20-0,30 mg/kg/den podávána ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Informace o konverzi z cyklosporinu na <(Smyšlený) název přípravku> je v níže uvedené kapitole „Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů“.

Doporučené dávkování-Rejekční léčba u jiných typů alotransplantací

Doporučené dávkování u transplantací plic, pankreatu a střeva je založeno na omezených údajích z prospektivních klinických studií. U pacientů po transplantaci plic byl <(Smyšlený) název přípravku> podáván v počáteční perorální dávce 0,10-0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu byla počáteční perorální dávka 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva byla tato dávka 0,3 mg/kg/den.

Přizpůsobení dávky u specifických skupin pacientů

Pacienti s poruchou jaterních funkcí

U pacientů se závažným poškozením jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Pediatričtí pacienti

Obecně potřebují pediatričtí pacienti k dosažení obdobných hladin v krvi dávky 1,5 až 2x vyšší než dospělí.

Starší pacienti

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

Konverze z cyklosporinu

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na <(Smyšlený) název přípravku> je nutné věnovat pozornost (viz bod 4.4 a 4.5). Terapii <(Smyšlený) název přípravku> je možné začít po stanovení koncentrace cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta.

V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání <(Smyšlený) název

přípravku>. V praxi byla terapie <(Smyslený) název přípravku> zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je vhodné pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Doporučené cílové koncentrace v plné krvi

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejeckce a tolerability každého jednotlivého pacienta. Pro optimalizaci dávkování je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi, včetně poloautomatického stanovení mikročasticovou enzymovou imunometodou (MEIA). Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V běžné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v krvi. Při perorální léčbě se krev na stanovení minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu má odebrat 12 hodin po jeho podání, tedy těsně před podáním další dávky. Frekvence monitorování takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že <(Smyslený) název přípravku> je přípravek s nízkou clearance, může se změna v nastavení režimu dávkování projevit v krvi až po několika dnech. Minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu by měly být kontrolovány v časném potransplantačním období přibližně 2x týdně, a potom pravidelně v průběhu udržovací léčby. Monitorování hladin takrolimu v krvi je nutné také při úpravě jeho dávek, změně imunosupresivního režimu, nebo při souběžné terapii látkami, které mohou měnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5.).

Z analýz klinických studií vyplývá, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta.

V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly hladiny u všech typů transplantací obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na takrolimus nebo jiné makrolidy.

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku [*Vloží se národní údaje*] – zvláště na hydrogenicinomakrogol nebo strukturálně podobné sloučeniny.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V iničiální potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevního tlaku, EKG, neurologického a zračového stavu, glykémie nalačno, iontů (zvláště draslíku), jaterních a ledvinových funkčních testů, hematologických parametrů, srážlivosti a hladin bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba imunosupresivní režim příslušně upravit.

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích k poklesu hladin takrolimu v krvi a tedy snížení jeho klinického účinku je třeba se vyhnout užívání rostlinných léčivých přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků současně s <(Smyslený) název přípravku> (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

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

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

Vzácně byly pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa popsané jako kardiomyopatie. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovaly se primárně u dětí, u nichž byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší, než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických příznaků,

zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, poruchu funkce ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edémy. U vysoce rizikových pacientů, hlavně u malých dětí a u pacientů s vysokými dávkami imunosupresiv, je proto nutné sledování před transplantací i po ní (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud tato vyšetření prokáží jakékoliv změny, je třeba uvážit snížení dávky <(Smyšlený) název přípravku>, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval, ale zatím neexistuje zásadní důkaz, že způsobuje Torsades de Pointes. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu.

U pacientů léčených <(Smyšlený) název přípravku> se mohou vyvinout lymfoproliferativní poruchy spojené s EBV. Pacientům převedeným na <(Smyšlený) název přípravku> se nesmí současně aplikovat antilymfocytární terapie. U velmi malých dětí (2 roky), které jsou EBV-VCA-negativní, bylo zjištěno vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativních poruch. Proto musí být EBV-VCA sérologie u této skupiny pacientů zjišťována už před zahájením léčby <(Smyšlený) název přípravku>. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. EBV-PCR pozitivita může přetrvávat i několik měsíců a sama o sobě nemusí znamenat lymfoproliferativní onemocnění nebo lymfom.

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem. Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Náhodná arteriální nebo perivazální aplikace rekonstituovaného přípravku <(Smyšlený) název přípravku> 5mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku může způsobit iritaci v místě vpichu.
[Vloží se národní údaje]

<(Smyšlený) název přípravku> 5mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku obsahuje hydrogenicinomakrogol, který může podle literatury vyvolat anafylaktickou reakci. Proto je nutná opatrnost u pacientů, kteří v minulosti dostávali intravenózní injekční nebo infúzní terapii s obsahem derivátů této složky, a u pacientů s predispozicí k alergiím. Riziko anafylaktického šoku se může snížit pomalou infúzí rekonstituovaného přípravku <(Smyšlený) název přípravku> 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku, nebo aplikací antihistaminika před podáním přípravku.

U <(Smyšlený) název přípravku> 5 mg/ml, koncentrát pro přípravu infúzního roztoku je třeba brát v úvahu obsah etanolu (638 mg/ml).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána metabolizace pomocí CYP3A4 ve střední stěně. Souběžné užívání léčivých přípravků a léků rostlinného původu, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi. Proto se doporučuje sledovat hladiny takrolimu v krvi, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 a přizpůsobit podle potřeby dávku takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz bod 4.2 a 4.4).

Inhibitory metabolismu

Klinicky vykazují schopnost zvyšovat hladiny takrolimu následující látky:

Silné interakce byly pozorovány u antimykotických látek, jako je ketokonazol, flukonazol, itrakonazol a vorikonazol, u makrolidového antibiotika erytromycinu a u inhibitorů HIV proteáz (např. ritonaviru). Současné podávání těchto látek může vyžadovat snížené dávky takrolimu téměř u všech pacientů.

Slabší interakce byly pozorovány u klotrimazolu, klaritromycinu, josamycinu, nifedipinu, nikardipinu, diltiazemu, verapamilu, danazolu, etinylestradiolu, omeprazolu a nefazodonu.

Bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory takrolimového metabolismu *in vitro*:

bromokryptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, chinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.
Bylo zaznamenáno zvýšení hladiny takrolimu v krvi u grapefruitové šťávy, a proto je třeba se vyhnout jejímu požívání.

Induktory metabolismu

Klinicky vykazují schopnost snižovat hladiny takrolimu následující látky:

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

Vysoké dávky prednizolonu nebo metylprednizolonu podávané při léčbě akutní rejekce mají potenciál zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi.

Karbamazepin, metamizol a isoniazid mohou snižovat koncentraci takrolimu.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

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

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

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

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

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

Ostatní interakce vedoucí ke škodlivým klinickým účinkům

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

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

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může být spojena s hyperkalémií nebo může zvýšit již existující hyperkalémii, je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (např. amiloridu, triamterenu nebo spironolaktону).

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

Upozornění v souvislosti s vazbou na bílkoviny

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

4.6. Těhotenství a kojení

Údaje u lidí potvrdily, že takrolimus prochází placentou. Omezené údaje od příjemců transplantovaných orgánů neprokazují, že by ve srovnání s jinými imunosupresivními léčivými přípravky bylo riziko vlivu nežádoucích účinků na průběh a výsledek těhotenství během léčby takrolimem zvýšeno. V současné době nejsou žádné jiné relevantní epidemiologické údaje k dispozici. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero*

se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí účinky takrolimu (zvláště vliv na ledviny).

Existuje riziko předčasného porodu (< 37. týden) a také hyperkalémie u novorozence, která se však spontánně upraví.

U potkanů a králíků způsobuje takrolimus embryofetální toxicitu a to v dávkách, které vykazují toxicitu pro matku (viz bod 5.3). Takrolimus ovlivňoval fertilitu potkaních samic (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u lidí dále potvrdily, že takrolimus přestupuje do mateřského mléka. Poněvadž se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání <(Smyslený) název přípravku> kojit.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8. Nežádoucí účinky

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

Mnohé z dále uváděných nežádoucích účinků jsou reverzibilní a/nebo reagují na snížení dávky. Zdá se, že při perorální aplikaci je výskyt nežádoucích účinků nižší v porovnání s intravenózním podáním. Nežádoucí účinky uvádíme v sestupném pořadí podle frekvence výskytu: velmi časté (>1/10), časté (>1/100, < 1/10), méně časté (>1/1000, <1/100), vzácné (>1/10 000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10 000, včetně jednotlivých hlášených případů).

Infekční a parazitární onemocnění

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované tak lokalizované infekce.

Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem bylo referováno o benigních a maligních novotvarech včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytóza, abnormální výsledky analýzy erytrocytů
méně časté: koagulopatie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení, pancytopenie, neutropenie
vzácné: trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie

Poruchy imunitního systému

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

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalémie
časté: hypomagnezémie, hypofosfatémie, hypokalémie, hypokalcémie, hyponatrémie, retence tekutin, hyperurikémie, snížená chuť k jídlu, anorexie, metabolické acidózy, hyperlipidémie, hypercholesterolémie, hypertriacylglycerolémie, abnormality jiných iontů
méně časté: dehydratace, hypoproteinémie, hyperfosfatémie, hypoglykémie

Psychiatrické poruchy

- velmi časté: insomnie
časté: příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry, halucinace, mentální poruchy
méně časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

- velmi časté: tremor, bolest hlavy
časté: záchvatovité stavy, poruchy vědomí, parestázie a dysestázie, periferní neuropatie, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
méně časté: kóma, krvácení do CNS a cerebrovaskulární příhody, paralýza a paréza, encefalopatie, abnormality v řeči a používání jazyka, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenie

Oční poruchy

- časté: rozmazané vidění, fotofobie, oční poruchy
méně časté: katarakta
vzácné: slepota

Ušní poruchy

- časté: tinitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: neurosenzorická hluchota
velmi vzácné: poškození sluchu

Srdeční poruchy

- časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: ventrikulární arytmie a zástava srdce, selhání srdce, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, supraventrikulární arytmie, palpitace, abnormální EKG nálezy, abnormality srdeční frekvence a pulsu
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: abnormální echokardiogram

Cévní poruchy:

- velmi časté: hypertenze
časté: krvácení, tromboembolické a ischemické příhody, periferní vaskulární poruchy, cévní hypotenzivní poruchy
méně časté: infarkt, trombóza hlubokých žil končetin, šok

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- časté: dušnost, choroby plicního parenchymu, pleurální výpotek, faryngitis, kašel, nosní kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně

Gastrointestinální poruchy

- velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální ulcerace a perforace, gastrointestinální krvácení, stomatitis a ulcerace, ascites, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, dyspeptické příznaky, zácpa, flatulence, plynatost a roztažení střev, řídká stolice, gastrointestinální příznaky
méně časté: paralytický ileus, peritonitis, akutní a chronická pankreatitis, zvýšená hladina amylázy v krvi, gastroezofageální reflux, poruchy vyprazdňování žaludku
vzácné: subileus, pankreatická pseudocysta

Poruchy jater a žlučových cest

časté: abnormality jaterních enzymů a funkce jater, cholestáza a žloutenka, hepatocelulární poškození a hepatitis, cholangitis
vzácné: trombóza jaterní arterie, venookluzivní choroba jater
velmi vzácné: selhání jater, stenóza žlučového

Poruchy kůže a podkoží

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

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

časté: bolesti kloubů, svalové křeče, bolesti v končetinách, bolesti zad
méně časté: poruchy kloubů

Poruchy ledvin a močových cest

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

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

časté: astenické stavy, febrilní stavy, edémy, bolest a diskomfort, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, porušené vnímání tělesné teploty
méně časté: multiorgánové selhání, flu-like syndrom, teplotní intolerance, pocit tlaku v hrudníku, nervozita, pocit nenormality, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti
vzácné: žízeň, pády, sevření hrudníku, snížená pohyblivost, vředy
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Zranění, otravy a komplikace léčebného postupu

časté: primární dysfunkce štěpu

4.9. Předávkování

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

Při předávkování přípravkem <(Smyslený) název přípravku> neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba provádět obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: makrolidové imunopresivum, ATC kód: L04A A05

Mechanismus účinku a farmakodynamické působení

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

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

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

Výsledky uveřejněných údajů jiných primárních transplantací orgánů

<(Smyslený) název přípravku> se stal uznávaným způsobem léčby jako primární imunopresivum po transplantaci plic, pankreatu a střeva. V uveřejněných prospektivních studiích byl účinek takrolimu jako primárního imunopresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantaci jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl zjištěn nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5% proti 22,6%), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86% proti 8,57%). Podíl jednoletého přežití byl 80,8% u takrolimu a 83% u cyklosporinové skupiny (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004.; Abstract 22).

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

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infúzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1% pacientů léčených takrolimem a 79,2% pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7% proti 45,8%) i po jednom roce (50% proti 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001:20:511).

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

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo

cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přihojení transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší po podání takrolimu -91.3%, než po cyklosporinu -74.5% ($p < 0,0005$), zatímco přihojení transplantovaných ledvin bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii. (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití takrolimu k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci) kteří dostávali takrolimus a prednison byla 75% po jednom roce, 54% po 5 letech a 42% po 10 letech. Na začátku sledování byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, rozmnožení kostní dřeně, současné užívání antagonisty interleukinu-2 daklizumabu, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 ng/ml, a nejnověji ozáření alotransplantátu (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu.

Po perorálním podání <(Smyslený) název přípravku> tobolky je maximální koncentrace (C_{max}) takrolimu v krvi dosaženo přibližně za 1-3 hodiny. U některých pacientů se zdá, že je takrolimus vstřebáván kontinuálně po delší období, což má za následek poměrně plochý profil absorpce.

Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání takrolimu je v rozmezí 20% - 25%.

U většiny pacientů po transplantaci jater bylo po perorálním podání (0,30 mg/kg/den) dosaženo steady-state koncentrace takrolimu během 3 dnů.

U zdravých osob se prokázalo, že <(Smyslený) název přípravku> 0,5 mg, <(Smyslený) název přípravku> 1 mg a <(Smyslený) název přípravku> 5 mg tvrdé tobolky jsou bioekvivalentní, pokud jsou podávány v ekvivalentních dávkách.

Rychlost absorpce a množství absorbovaného takrolimu je největší nalačno. Přítomnost potravy snižuje jak rychlost absorpce, tak množství absorbovaného takrolimu. Tento vliv je zvláště významný u potravy s vysokým obsahem tuku, méně zřetelný je u potravy s vysokým obsahem sacharidů.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci jater byla biologická dostupnost takrolimu po perorální aplikaci snížena, když byl podán po jídle se středním obsahem tuku (34 % energetické hodnoty).

Evidentní bylo snížení AUC (27%) a C_{max} (50%) a zvýšení t_{max} (173%) v plné krvi.

Ve studii se stabilizovanými pacienty po transplantaci ledvin, kterým byl podán <(Smyslený) název přípravku> okamžitě po standardní kontinentální snídani byl účinek na biologickou dostupnost po perorálním podání vyjádřen méně zřetelný. Pokles v AUC (2 - 12 %) a C_{max} (15 - 38 %) a vzestup t_{max} (38 - 80 %) v plné krvi byly zřejmé.

Žluč neovlivňuje absorpci <(Smyslený) název přípravku>.

Existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi.

Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce a eliminace

Využití takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémové cirkulaci se takrolimus silně váže na erythrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací plná krev/plazma 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (98,8%) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých dobrovolníků). Odpovídající údaje v celé krvi jsou okolo 47,6 l.

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých dobrovolníků byla celková tělesná clearance

(TBC) stanovená z plné krve v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí. U dětí po transplantaci jater je celková tělesná clearance dvakrát vyšší než u dospělých pacientů po transplantaci jater. Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů. Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých jedinců je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin. U dospělých pacientů po transplantaci jater je to průměrně 11,7 hodin, u dětí po transplantaci jater v průměru 12,4 hodin, v porovnání s 15,6 hodin u dospělých pacientů po transplantaci ledvin. Zvýšené hodnoty clearance přispívají ke kratšímu poločasu pozorovanému u pacientů po transplantacích.

Metabolismus a biotransformace

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

Vylučování

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

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

[Doplň se národní údaje]

6.2. Inkompatibility

[Doplň se národní údaje]

6.4. Doba použitelnosti

[Doplň se národní údaje]

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

[Doplň se národní údaje]

6.5. Druh obalu a velikost balení

[Doplní se národní údaje]

6.6. Zvláštní opatření pro zneškodnění

[Doplní se národní údaje]

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 0,5 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 0,5 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se národní údaje]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 0,5 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 0,5 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AL SÁČEK 0,5 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 0,5 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se národní údaje]

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 1 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 1 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se národní údaje]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 1 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 1 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AL SÁČEK 1 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 1 mg tvrdé tobolky

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

Tacrolimusum

Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se národní údaje]

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 5 mg TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se národní údaje]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 5 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AL SÁČEK 5 mg TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg tvrdé tobolky
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum
Perorální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se národní údaje]

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 5 mg/ml KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INFÚZNÍHO ROZTOKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
[Způsob podání - doplní se národní údaje]
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}
Po naředění: [Doplní se národní údaje]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se národní údaje]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA AMPULI 5 mg/ml KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INFÚZNÍHO ROZTOKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku
[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]
Tacrolimusum
Intravenózní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se národní údaje]

6. JINÉ

[Doplní se národní údaje]

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 0,5 mg tvrdé tobolky

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 1 mg tvrdé tobolky

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg tvrdé tobolky

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

Tacrolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je <(Smyšlený) název přípravku> a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <(Smyšlený) název přípravku> užívat
3. Jak se <(Smyšlený) název přípravku> užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak <(Smyšlený) název přípravku> uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

<(Smyšlený) název přípravku> patří do skupiny léků nazývaných imunosupresiva. Imunitní systém Vašeho těla se poté, co Vám byl transplantován nějaký orgán (např. játra, ledviny, srdce), bude snažit tento orgán odloučit. <(Smyšlený) název přípravku> se používá k řízení Vaší imunitní odpovědi tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

<(Smyšlený) název přípravku> se často používá v kombinaci s jinými léky, které rovněž potlačují imunitní systém.

<(Smyšlený) název přípravku> Vám také může být předepsán, pokud již dochází k odlučování jater, ledviny, srdce nebo jiného orgánu, který Vám byl transplantován, nebo pokud jakákoli léčba, kterou jste užíval(a), nebyla ke kontrole Vaší imunitní odpovědi po transplantaci dostačující.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> UŽÍVAT

Neužívejte <(Smyšlený) název přípravku>:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku <(Smyšlený) název přípravku>.
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na některé antibiotikum patřící do skupiny makrolidů.

Zvláštní opatření při použití <(Smyšlený) název přípravku> je zapotřebí

- <(Smyšlený) název přípravku> budete užívat každý den tak dlouho, dokud budete potřebovat potlačení imunity, aby se zabránilo odloučení orgánu, který Vám byl transplantován. Měl(a) byste být v pravidelném kontaktu se svým lékařem.
- Po dobu užívání <(Smyšlený) název přípravku> Vám Váš lékař bude pravděpodobně čas od času provádět řadu různých testů (včetně vyšetření krve, moče, srdečních funkcí, zrakových a neurologických testů). To je zcela běžné a pomáhá to Vašemu lékaři určit dávku <(Smyšlený)

název přípravku>, která je pro Vás nejvhodnější.

- Vyhýbejte se užívání rostlinných léčivých přípravků, např. třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) i jiných rostlinných přípravků, protože mohou ovlivnit účinek a potřebnou dávku <(Smyslený) název přípravku>. Pokud jste na pochybách, poraďte se se svým lékařem dříve, než uijete jakýkoli rostlinný přípravek nebo léčivo.
- Pokud máte problémy s játry nebo jste měl(a) chorobu, která mohla Vaše játra poškodit, řekněte to, prosím, svému lékaři, protože to může ovlivnit dávku <(Smyslený) název přípravku>, kterou dostáváte.
- Pokud máte průjem déle než jeden den, informujte, prosím, svého lékaře, protože bude možná nutné upravit dávku <(Smyslený) název přípravku>, kterou dostáváte.
- Vzhledem k možnému riziku zhoubných kožních změn v důsledku imunosupresivní léčby byste měl(a) nosit vhodný ochranný oděv a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem, abyste omezil(a) vystavení kůže slunečnímu a UV záření.
- Pokud potřebujete projít nějakým očkováním, informujte, prosím, svého lékaře předem. Poradí Vám, jak při tom nejlépe postupovat.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných přípravcích.

Hladiny <(Smyslený) název přípravku> v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním <(Smyslený) název přípravku>. To může vyžadovat zvýšení nebo snížení dávky <(Smyslený) název přípravku>. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) léky, které obsahují tyto léčivé látky:

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erythromycin, klarithromycin, josamycin nebo rifampicin
- inhibitory HIV proteáz, např. ritonavir
- protivředovou látku omeprazol
- hormonální přípravky s ethinylestradiolem (např. antikoncepční tablety) nebo danazol
- léky na vysoký krevní tlak nebo problémy se srdcem jako např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil
- léky známé jako „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triglyceridů
- antiepileptické léky fenytoin nebo fenobarbital
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon
- nefazodon, působící proti depresi
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

<(Smyslený) název přípravku> se nesmí užívat současně s cyklosporinem.

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo draslík šetřící diuretika (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton), některé léky proti bolesti (tzv. nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen), protisrážlivé léky nebo perorální (k vnitřnímu užití) léky na cukrovku v období, kdy užíváte <(Smyslený) název přípravku>.

Při užívání ibuprofenu, amfotericinu B, protivirových léků (např. acikloviru) společně s <(Smyslený) název přípravku> se mohou zhoršit problémy s ledvinami nebo nervovým systémem.

Užívání <(Smyslený) název přípravku> s jídlem a pitím

Obecně byste měl(a) užívat <(Smyslený) název přípravku> na lačno nebo alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2-3 hodiny po něm. Pokud užíváte <(Smyslený) název přípravku>, nejezte grapefruitu ani nepijte grapefruitovou šťávu.

Těhotenství a kojení

Pokud plánujete otěhotnět nebo si myslíte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

<(Smyšlený) název přípravku> se vylučuje do mateřského mléka. Pokud užíváte <(Smyšlený) název přípravku>, neměla byste kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud se při užívání <(Smyšlený) název přípravku> cítíte ospalý/á, máte závratě nebo problémy s ostrým viděním. Tyto účinky jsou častěji pozorovány, jestliže je při užívání <(Smyšlený) název přípravku> užíván alkohol.

3. JAK SE <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> UŽÍVÁ

Vždy užívejte <(Smyšlený) název přípravku> přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Počáteční dávku k prevenci odloučení Vašeho transplantovaného orgánu určí Váš lékař výpočtem na základě Vaší tělesné hmotnosti. Tato dávka podávaná ihned po transplantaci leží obvykle v rozmezí

$$0,075 - 0,30 \text{ mg / kg hmotnosti / den}$$

v závislosti na transplantovaném orgánu.

Vaše dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, které další imunitu potlačující léky užíváte. K určení správné dávky a její případnou úpravu jsou čas od času nutné krevní testy u Vašeho lékaře. Jakmile se Váš stav stabilizuje, lékař pravděpodobně dávku <(Smyšlený) název přípravku> sníží. Lékař Vám přesně řekne, kolik tobolek a jak často máte užívat.

<(Smyšlený) název přípravku> se užívá perorálně (vnitřně) 2 x denně, obvykle ráno a večer. Tobolky se polykají celé, zapijí se sklenicí vody. Nepolykejte vysoušedlo obsažené v balení.

Jestliže jste užil(a) více <(Smyšlený) název přípravku>, než jste měl(a)

Pokud náhodou užijete příliš mnoho <(Smyšlený) název přípravku>, okamžitě navštivte svého lékaře nebo oddělení neodkladné péče nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít <(Smyšlený) název přípravku>

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud jste zapomněl(a) užít tobolky <(Smyšlený) název přípravku>, počkejte, dokud není čas na další dávku, a pak pokračujte jako předtím.

Jestliže jste přestal(a) užívat <(Smyšlený) název přípravku>

Pokud přestanete užívat <(Smyšlený) název přípravku>, zvyšuje se nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Nevysazujte léčbu, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i <(Smyšlený) název přípravku> nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné nežádoucí účinky se dělí do následujících kategorií:

Velmi časté nežádoucí účinky se vyskytují u více než jednoho z deseti pacientů.

Časté nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho z deseti pacientů, ale více než u jednoho ze sta pacientů.

Méně časté nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho ze sta pacientů, ale více než u jednoho z tisíce pacientů.

Vzácné nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho z tisíce pacientů, ale více než u jednoho z deseti tisíc pacientů.

Velmi vzácné nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho z deseti tisíc pacientů.

<(Smyslený) název přípravku> zeslabuje obranné mechanismy Vašeho těla, aby zabránil odloučení transplantovaného orgánu. V důsledku toho není Vaše tělo schopno bojovat proti infekcím tak jako jindy. Možná tedy budete během užívání <(Smyslený) název přípravku> k infekcím náchylnější než obvykle.

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí. Po léčbě <(Smyslený) název přípravku> byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory v důsledku potlačení imunity.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: pokles počtu krevních buněk (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v červeném krevním obraze
méně časté: změny krevní srážlivosti, pokles počtu všech krevních buněk
vzácné: drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi
časté: snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek tekutin v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny hladin iontů v krvi
méně časté: odvodnění organismu, snížené hladiny bílkovin nebo cukrů v krvi, zvýšená hladina fosfátů v krvi

Psychiatrické poruchy

velmi časté: nespavost
časté: příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční můry, halucinace, mentální poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: třes, bolest hlavy
časté: záchvatovité stavy, poruchy vědomí, pocity necitlivosti a brnění (někdy bolestivé) v rukou a nohou, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
méně časté: kóma, krvácení do mozku a mozkové příhody, ochrnutí, mozkové poruchy, abnormality v řeči a používání jazyka, poruchy paměti
vzácné: svalová ztuhlost
velmi vzácné: svalová slabost

Oční poruchy

časté: rozmazané vidění, zvýšená citlivost na světlo, oční poruchy
méně časté: zákal čočky
vzácné: slepota

Ušní poruchy

časté: zvonění v uších
méně časté: zhoršení sluchu
vzácné: hluchota

Srdeční poruchy

časté: zhoršení krevního průtoku v srdečních cévách, zrychlená srdeční frekvence
méně časté: nepravidelná srdeční akce, zástava srdce, snížený srdeční výkon, choroby srdečního svaly, zbytnění srdeční svaloviny, bušení srdce, abnormální EKG nálezy, abnormality

srdeční frekvence a pulsu
vzácné: hromadění tekutiny kolem srdce
velmi vzácné: abnormální echokardiogram

Cévní poruchy

velmi časté: vysoký krevní tlak
časté: krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, nízký krevní tlak
méně časté: krevní sraženiny v cévách dolních končetin, šok

Poruchy dýchacího ústrojí

časté: dušnost, změny v plicní tkáni, hromadění tekutiny kolem plic, zánět hltanu, kašel, chřipkové příznaky
méně časté: dechové obtíže, poruchy dýchacího systému, astma
vzácné: zástava dechu

Poruchy zažívacího ústrojí

velmi časté: průjem, nevolnost
časté: záněty nebo vředy způsobující bolesti břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, záněty nebo vředy v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolesti břicha, špatné trávení, zácpy, plynatost, nadýmání, řídká stolice, žaludeční problémy
méně časté: neprůchodné střevo, zvýšená hladina amylázy v krvi, zpětný tok žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku
vzácné: tvorba cyst ve slinivce břišní

Poruchy jater a žlučníku

časté: změny jaterních enzymů a funkce jater, žloutenka jaterního původu, poškození jaterní tkáně a zánět jater
vzácné: poruchy cévního zásobení jater
velmi vzácné: selhání jater, zúžení žlučovodu

Poruchy kůže

časté: svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení
méně časté: záněty kůže, pocit pálení při oslnění
vzácné: závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, sliznici úst, očí a pohlavním ústrojí, zvýšené ochlupení

Poruchy kostí a kloubů

časté: bolesti kloubů, bolesti končetin nebo zad, svalové křeče
méně časté: poruchy kloubů

Poruchy ledvin, močových cest a pohlavního ústrojí

velmi časté: ledvinové obtíže
časté: nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení
méně časté: neschopnost se vymočit, bolestivá menstruace a abnormální menstruační krvácení
velmi vzácné: bolestivé močení s výskytem krve v moči

Poruchy postihující organismus jako celek

časté: celková slabost, horečka, hromadění tekutin v těle, bolest a diskomfort, vzestup enzymu alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, porušené vnímání tělesné teploty
méně časté: selhání některých orgánů, chřipkové příznaky, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, nervozita, pocit nenormality, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti
vzácné: žízeň, pády, pocit sevření hrudníku, snížená pohyblivost, vředy
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Poruchy transplantovaného orgánu

časté: nedostatečná funkce transplantovaného orgánu

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. **JAK <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> UCHOVÁVAT**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

<(Smyšlený) název přípravku> nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za {zkratka používaná pro dobu použitelnosti [Doplní se národní údaje]}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

[Doplní se národní údaje]

6. **DALŠÍ INFORMACE**

Co <(Smyšlený) název přípravku> obsahuje

- Léčivou látkou je takrolimus.
- Pomocnými látkami jsou *[Doplní se národní údaje]*

Jak <(Smyšlený) název přípravku> vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se národní údaje]

Tento léčivý přípravek je registrován v členských státech EEA pod těmito názvy:

Prograf:

Rakousko, Kypr, Česká republika, Dánsko, Německo, Řecko, Španělsko, Finsko, Francie, Maďarsko, Irsko, Itálie, Norsko, Polsko, Portugalsko, Slovenská republika, Slovinsko, Švédsko, Velká Británie.

Prograft:

Belgie, Lucembursko, Nizozemí.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: {MM/RRRR}

PŘÍBALOVÁ INFORMACE- INFORMACE PRO UŽIVATELE

Prograf a příbuzné názvy (viz Příloha I) 5 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku [Viz Příloha I - Doplní se národní údaje] Tacrolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je <(Smyslený) název přípravku> a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <(Smyslený) název přípravku> používat
3. Jak se <(Smyslený) název přípravku> používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak <(Smyslený) název přípravku> uchovávat
6. Další informace

1. CO JE <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

<(Smyslený) název přípravku> patří do skupiny léků nazývaných imunosupresiva. Imunitní systém Vašeho těla se poté, co Vám byl transplantován nějaký orgán (např. játra, ledviny, srdce) bude snažit tento orgán odloučit. <(Smyslený) název přípravku> se používá k řízení Vaší imunitní odpovědi tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

<(Smyslený) název přípravku> se často používá v kombinaci s jinými léky, které rovněž potlačují imunitní systém.

<(Smyslený) název přípravku> Vám také může být předepsán, pokud již dochází k odlučování jater, ledviny, srdce nebo jiného orgánu, který Vám byl transplantován, nebo pokud jakákoli léčba, kterou jste užíval(a), nebyla ke kontrole Vaší imunitní odpovědi po transplantaci dostačující.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> POUŽÍVAT

Neužívejte <(Smyslený) název přípravku>:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na takrolimus nebo některé antibiotikum patřící do skupiny makrolidů
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na kteroukoli další složku <Vloží se národní údaje - zvláště na hydrogenricinomakrogol nebo podobné látky>.

Zvláštní opatření při použití <(Smyslený) název přípravku> je zapotřebí

- Po dobu užívání <(Smyslený) název přípravku> Vám Váš lékař bude pravděpodobně čas od času provádět řadu různých testů (včetně vyšetření krve, moče, srdečních funkcí, zrakových a neurologických testů). To je zcela běžné a pomáhá to Vašemu lékaři určit dávku <(Smyslený) název přípravku>, která je pro Vás nejvhodnější.
- Vyhýbejte se užívání rostlinných léčivých přípravků, např. třezalky tečkované (Hypericum perforatum) i jiných rostlinných přípravků, protože mohou ovlivnit účinek a potřebnou dávku <(Smyslený) název přípravku>. Pokud jste na pochybách, poraďte se se svým lékařem dříve než

užijete jakýkoli rostlinný přípravek nebo léčivo.

- Pokud máte problémy s játry nebo jste měl(a) chorobu, která mohla Vaše játra poškodit, řekněte to, prosím, svému lékaři, protože to může ovlivnit dávku <(Smyslený) název přípravku>, kterou dostáváte.
- Pokud máte průjem déle než jeden den, informujte, prosím, svého lékaře, protože bude možná nutné upravit dávku <(Smyslený) název přípravku>, kterou dostáváte.
- Vzhledem k možnému riziku zhoubných kožních změn v důsledku imunosupresivní léčby byste měl(a) nosit vhodný ochranný oděv a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem, abyste omezil(a) vystavení kůže slunečnímu a UV záření.
- Pokud potřebujete projít nějakým očkováním, informujte, prosím, svého lékaře předem. Poradí Vám, jak při tom nejlépe postupovat.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, a o rostlinných přípravcích.

Hladiny <(Smyslený) název přípravku> v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním <(Smyslený) název přípravku>. To může vyžadovat zvýšení nebo snížení dávky <(Smyslený) název přípravku>. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) léky, které obsahují tyto léčivé látky:

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erythromycin, klarithromycin, josamycin nebo rifampicin
- inhibitory HIV proteáz, např. ritonavir
- protivředovou látku omeprazol
- hormonální přípravky s ethinylestradiolem (např. antikoncepční tablety) nebo danazol
- léky na vysoký krevní tlak nebo problémy se srdcem jako např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil
- léky známé jako „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triglyceridů
- antiepileptické léky fenytoin nebo fenobarbital
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon
- nefazodon, působící proti depresi
- třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

<(Smyslený) název přípravku> se nesmí užívat současně s cyklosporinem.

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo draslík šetřící diuretika (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton), některé léky proti bolesti (tzv. nesteroidní antirevmatika, např. ibuprofen), protisrážlivé léky nebo perorální (k vnitřnímu užití) léky na cukrovku v období, kdy užíváte <(Smyslený) název přípravku>.

Při užívání ibuprofenu, amfotericinu B, protivirových léků (např. acikloviru) společně s <(Smyslený) název přípravku> se mohou zhoršit problémy s ledvinami nebo nervovým systémem.

Používání <(Smyslený) název přípravku> s jídlem a pitím

Pokud užíváte <(Smyslený) název přípravku>, nejezte grapefruitu ani nepijte grapefruitovou šťávu.

Těhotenství a kojení

Pokud plánujete otěhotnět nebo si myslíte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

<(Smyslený) název přípravku> se vylučuje do mateřského mléka. Pokud užíváte <(Smyslený) název přípravku>, neměla byste kojit.

Důležité informace o některých složkách <(Smyslený) název přípravku>

- <(Smyšlený) název přípravku> obsahuje hydrogenricinomakrogol, který může u malého počtu pacientů vést k těžké alergické reakci. Pokud jste měl(a) někdy dříve podobný problém, informujte o tom svého lékaře.
- Rovněž je třeba brát v úvahu obsah alkoholu (638 mg/ml) v <(Smyšlený) název přípravku>.

3. JAK SE <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> UŽÍVÁ

Počáteční dávku k prevenci odloučení transplantovaného orgánu určí Váš lékař výpočtem na základě Vaší tělesné hmotnosti. Počáteční nitrožilní dávka podávaná ihned po transplantaci leží obvykle v rozmezí

0,01 – 0,10 mg / kg hmotnosti / den

v závislosti na transplantovaném orgánu.

<(Smyšlený) název přípravku> se používá k nitrožilnímu podání pouze po naředění. Dostanete <(Smyšlený) název přípravku> jako infuzi v trvání 24 hodin, ne jako jednorázovou injekci.

<(Smyšlený) název přípravku> může způsobit mírné dráždění, pokud není aplikován přímo do žíly. Léčba <(Smyšlený) název přípravku> by neměla trvat déle než 7 dní. Potom Vám Váš lékař předepíše <(Smyšlený) název přípravku> v tobolkách.

Vaše dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, které další imunitu potlačující léky užíváte. K určení správné dávky a její případnou úpravu jsou čas od času nutné krevní testy u Vašeho lékaře.

Jestliže jste dostal(a) více <(Smyšlený) název přípravku>, než jste měl(a)

Pokud jste dostal(a) příliš mnoho <(Smyšlený) název přípravku>, Váš lékař upraví Vaši příští dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat <(Smyšlený) název přípravku>

Pokud přestanete užívat <(Smyšlený) název přípravku>, zvyšuje se nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Nevysazujte léčbu, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i <(Smyšlený) název přípravku> nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné nežádoucí účinky se dělí do následujících kategorií:

Velmi časté nežádoucí účinky se vyskytují u více než jednoho z deseti pacientů.

Časté nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho z deseti pacientů, ale více než u jednoho ze sta pacientů.

Méně časté nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho ze sta pacientů, ale více než u jednoho z tisíce pacientů.

Vzácné nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho z tisíce pacientů, ale více než u jednoho z deseti tisíc pacientů.

Velmi vzácné nežádoucí účinky se vyskytují u méně než jednoho z deseti tisíc pacientů.

<(Smyšlený) název přípravku> zeslabuje obranné mechanismy Vašeho těla, aby zabránil odloučení transplantovaného orgánu. V důsledku toho není Vaše tělo schopno bojovat proti infekcím tak jako jindy. Možná tedy budete během užívání <(Smyšlený) název přípravku> k infekcím náchylnější než obvykle.

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí. Po léčbě <(Smyslený) název přípravku> byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory v důsledku potlačení imunity.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté: pokles počtu krevních buněk (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v červeném krevním obraze
méně časté: změny krevní srážlivosti, pokles počtu všech krevních buněk
vzácné: drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi
časté: snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek tekutin v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny hladin iontů v krvi
méně časté: odvodnění organismu, snížené hladiny bílkovin nebo cukrů v krvi, zvýšená hladina fosfátů v krvi

Psychiatrické poruchy

velmi časté: nespavost
časté: příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční můry, halucinace, mentální poruchy

Poruchy nervového systému

velmi časté: třes, bolest hlavy
časté: záchvatovité stavy, poruchy vědomí, pocity necitlivosti a brnění (někdy bolestivé) v rukou a nohou, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
méně časté: kóma, krvácení do mozku a mozkové příhody, ochrnutí, mozkové poruchy, abnormality v řeči a používání jazyka, poruchy paměti
vzácné: svalová ztuhlost
velmi vzácné: svalová slabost

Oční poruchy

časté: rozmazané vidění, zvýšená citlivost na světlo, oční poruchy
méně časté: zákal čočky
vzácné: slepota

Ušní poruchy

časté: zvonění v uších
méně časté: zhoršení sluchu
vzácné: hluchota

Srdeční poruchy

časté: zhoršení krevního průtoku v srdečních cévách, zrychlená srdeční frekvence
méně časté: nepravidelná srdeční akce, zástava srdce, snížený srdeční výkon, choroby srdečního svalu, zbytnění srdeční svaloviny, bušení srdce, abnormální EKG nálezy, abnormality srdeční frekvence a pulsu
vzácné: hromadění tekutiny kolem srdce
velmi vzácné: abnormální echokardiogram

Cévní poruchy

velmi časté: vysoký krevní tlak
časté: krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, nízký krevní tlak
méně časté: krevní sraženiny v cévách dolních končetin, šok

Poruchy dýchacího ústrojí

časté: dušnost, změny v plicní tkáni, hromadění tekutiny kolem plic, zánět hltanu, kašel, chřipkové příznaky
méně časté: dechové obtíže, poruchy dýchacího systému, astma
vzácné: zástava dechu

Poruchy zažívacího ústrojí

velmi časté: průjem, nevolnost
časté: záněty nebo vředy způsobující bolesti břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, záněty nebo vředy v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolesti břicha, špatné trávení, zácpy, plynatost, nadýmání, řídká stolice, žaludeční problémy
méně časté: neprůchodné střevo, zvýšená hladina amylázy v krvi, zpětný tok žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku
vzácné: tvorba cyst ve slinivce břišní

Poruchy jater a žlučníku

časté: změny jaterních enzymů a funkce jater, žloutenka jaterního původu, poškození jaterní tkáně a zánět jater
vzácné: poruchy cévního zásobení jater
velmi vzácné: selhání jater, zúžení žlučového

Poruchy kůže

časté: svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení
méně časté: záněty kůže, pocit pálení při oslunění
vzácné: závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, sliznici úst, očí a pohlavním ústrojím, zvýšené ochlupení

Poruchy kostí a kloubů

časté: bolesti kloubů, bolesti končetin nebo zad, svalové křeče
méně časté: poruchy kloubů

Poruchy ledvin, močových cest a pohlavního ústrojí

velmi časté: ledvinové obtíže
časté: nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení
méně časté: neschopnost se vymočit, bolestivá menstruace a abnormální menstruační krvácení
velmi vzácné: bolestivé močení s výskytem krve v moči

Poruchy postihující organismus jako celek

časté: celková slabost, horečka, hromadění tekutin v těle, bolest a diskomfort, vzestup enzymu alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, porušené vnímání tělesné teploty
méně časté: selhání některých orgánů, chřipkové příznaky, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, nervozita, pocit nenormality, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti
vzácné: žízeň, pády, pocit sevření hrudníku, snížená pohyblivost, vředy
velmi vzácné: zmnožení tukové tkáně

Poruchy transplantovaného orgánu

časté: nedostatečná funkce transplantovaného orgánu

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK <(SMYŠLENÝ) NÁZEV PŘÍPRAVKU> UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

<(Smyšlený) název přípravku> nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za {zkratka používaná pro dobu použitelnosti [Doplní se národní údaje]}. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

[Doplní se národní údaje]

6. DALŠÍ INFORMACE

Co <(Smyšlený) název přípravku> obsahuje

- Léčivou látkou je takrolimus.
- Pomocnými látkami jsou *[Doplní se národní údaje]*.

Jak <(Smyšlený) název přípravku> vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se národní údaje]

Tento léčivý přípravek je registrován v členských státech EEA pod těmito názvy:

Prograf:

Rakousko, Kypr, Česká republika, Dánsko, Německo, Řecko, Španělsko, Finsko, Francie, Maďarsko, Irsko, Itálie, Norsko, Polsko, Portugalsko, Slovenská republika, Slovinsko, Švédsko, Velká Británie.

Prograft:

Belgie, Lucembursko, Nizozemí.

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: {MM/RRRR}