

## **I. PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,  
LIETOŠANAS VEIDI, <PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I)> UN REĢISTRĀCIJAS  
APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS DALĪBVALSTĪ UN NORVĒGIJĀ UN ISLANDĒ**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>&lt;Piešķirtais&gt; &lt;nosaukums&gt;</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221/E02 A-1140 Wien Austrija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221/E02 A-1140 Wien Austrija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221/E02 A-1140 Wien Austrija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Austrija	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221/E02 A-1140 Wien Austrija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Beļģija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Kipra	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 Nikosia Kipra	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Kipra	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 Nikosia Kipra	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Kipra	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 Nikosia Kipra	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Čehijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Čehijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Vācija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Vācija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Vācija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Vācija	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Dānija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Dānija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Dānija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Dānija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grieķija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grieķija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grieķija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grieķija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Spānija	Astellas Pharma S.A Paseo del Club Deportivo n°1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spānija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Spānija	Astellas Pharma S.A Paseo del Club Deportivo n°1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spānija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Spānija	Astellas Pharma S.A Paseo del Club Deportivo n°1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spānija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Spānija	Astellas Pharma S.A Paseo del Club Deportivo n°1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spānija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Somija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Somija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Somija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Somija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114, rue Victor Hugo F-92300 Levallois Perret Francija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114, rue Victor Hugo F-92300 Levallois Perret Francija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114, rue Victor Hugo F-92300 Levallois Perret Francija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Francija	Astellas Pharma S.A.S. 114, rue Victor Hugo F-92300 Levallois Perret Francija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Ungārija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Īrija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ireland Īrija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Īrija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ireland Īrija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Īrija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ireland Īrija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Īrija	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ireland Īrija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Itālija	Astellas Pharma S.p.A. Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itālija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Itālija	Astellas Pharma S.p.A. Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itālija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Itālija	Astellas Pharma S.p.A. Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itālija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Itālija	Astellas Pharma S.p.A. Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itālija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai



Luksemburga	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograft	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Nīderlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nīderlande	Prograft	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nīderlande	Prograft	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nīderlande	Prograft	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nīderlande	Prograft	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai

Norvēģija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Polija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Polija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Polija	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Vācija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Portugāle	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n° 1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugāle	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Portugāle	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n° 1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugāle	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n° 1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugāle	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n° 1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugāle	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Slovākijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Slovākijas Republika	Astellas Pharma s.r.o Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Čehijas Republika	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Slovēnija	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovēnija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Slovēnija	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovēnija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Astellas Pharma a/s Naverland 4 DK-2600 Glostrup Dānija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai
Lielbritānija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Lielbritānija	Prograf	0,5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Lielbritānija	Prograf	1 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai

Lielbritānija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Lielbritānija	Prograf	5 mg	Cietās kapsulas	perorālai/ iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Astellas Pharma Ltd. Lovett House Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Lielbritānija	Prograf	5 mg/ml	Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai	intravenozai lietošanai

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU RAKSTUROJUMA IZMAIŅĀM,  
KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### VISPĀRĪGS KOPSAVILKUMS PAR *PROGRAF* / *PROGRAF* CIETO KAPSULU UN KONCENTRĀTA INFŪZIJAS ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI ZINĀTNISKO NOVĒRTĒJUMU

Sakarā ar faktu, ka oriģinālajam produktam ar nosaukumu *Prograf* un saistītiem nosaukumiem, dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs nav vienāda zāļu apraksta, kā arī ar atšķirīgiem lēmumiem dažādās valstīs, ir nepieciešams saskaņot zāļu aprakstu produktam ar nosaukumu *Prograf* un saistītiem nosaukumiem.

*Fujisawa GmbH*, kas rīkojas visu reģistrācijas apliecību īpašnieku vārdā (skatīt I Pielikumu), ir iesniedzis saskaņošanas pieteikumu saskaņā ar 30. pantu Direktīvā 2001/83/EK ar grozījumiem, viņu 0,5 mg, 1 mg un 5 mg cietajām kapsulām (perorālai lietošanai) ar nosaukumu *Prograf* un saistītiem nosaukumiem, kā arī 5 mg/ml koncentrātam infūzijas šķīduma pagatavošanai (intravenozai lietošanai) ar nosaukumu *Prograf* un saistītiem nosaukumiem.

Pašreizējā arbitrāžas procedūrā nav iekļauti kvalitātes aspekti. Tomēr tika risināti šādi efektivitātes un nekaitīguma uzdevumi:

- Efektivitātes jautājumi

#### Nieru transplantācija

Takrolimus efektivitāte nieru transplantācijā ir pētīta vairākos pētījumos un pēc dažādām shēmām, un mūsdienās var tikt uzskatīta par vispāratzītu ārstēšanas opciju kā primārajai imūnsupresijai, tā arī glābšanas terapijai.

Dažādos pētījumos tika iekļauts maz bērnu, tomēr ir arī randomizēts kontrolēts (salīdzinājumā ar ciklosporīna mikroemulsiju un kombināciju ar kortikosteroīdiem un azatiopriņu) 6-mēnešu ilgs pediatriks pētījums. Tomēr renālai indikācijai pediatrijā ir viens trūkums, proti, ilglaicīgu datu trūkums. Ar to ir jānodarbojas pieprasījumā par apsekojumu.

#### Sirds transplantācija pieaugušajiem

Takrolimus ir nostabilizējies imūnsupresijai pie sirds transplantācijas kā alternatīvs līdzeklis ciklosporīnam. Tas ir noticis galvenokārt pateicoties ilglaicīgajai pieredzei, kas iegūta, lietojot šīs zāles dažādos centros Eiropā un ASV. Dati no "Starptautiskās sirds un plaušu transplantācijas biedrības (ISHLT) reģistra" apstiprina reģistrācijas apliecības īpašnieka primārās sirds transplantācijas galvenā pētījuma konstatējumus, kā arī rezultātus, kas iegūti rindā nelielu, vienā centrā veiktu, atklātu, randomizētu/nerandomizētu pētījumu. Pamatojoties uz šiem datiem ir redzams, ka takrolimus efektivitāte labi noskaidrota.

Ir pierādīts, ka akūtas atgrūšanas ārstēšanas shēmas ar takrolimus sniedz vai nu nozīmīgu atgrūšanas uzlabojumu, vērtējot pēc endomiokarda biopsijas histoloģijas, vai atgrūšanas izbeigšanos. Kā sagaidāms, vairums datu, kas apstiprina šo indikāciju, ir retrospektīvi. Bet scenārijā, kurā iespējamais iznākums ir retransplantācija vai nāve, ir vietā liberālāka attieksme pret šo indikāciju.

#### Sirds transplantācija pediatrikiem

Sakarā ar mazo ikgadējo transplantāciju skaitu, dati par sirds transplantāciju bērniem ir ļoti reti. Tāpēc *ISHLT* ikgadējais ziņojums pievieno svarīgu informāciju par sirds transplantācijas izmantošanu bērniem. Kā parādīts gan publicētajos datos, gan *ISHLT* ikgadējā ziņojumā, takrolimus kā primārais imūnsupresijas līdzeklis var aizvietot ciklosporīnu.

Ir pierādīts, ka akūtas atgrūšanas ārstēšanas shēma ar takrolimus sniedz vai nu nozīmīgu atgrūšanas uzlabojumu, vērtējot pēc endomiokarda biopsijas histoloģijas, vai atgrūšanas izbeigšanos. Kā sagaidāms, vairums datu, kas apstiprina šo indikāciju, ir retrospektīvi. Bet scenārijā, kurā iespējamais iznākums ir retransplantācija vai nāve, ir vietā liberālāka attieksme pret šo indikāciju.

### Aknu transplantācija

Vairākos mazos un dažos vidēja mēroga klīniskajos pētījumos ir konsekventi pierādījumi tam, ka takrolimus ir efektīvs imūnsupresants uzturošai terapijai, kad tas tiek lietots kā daļa vairāku zāļu shēmā. Tiešos salīdzinājumos ar ciklosporīnu tam ir redzama neliela efektivitātes priekšrocība. Šo apgalvojumu lielāks to pacientu skaits, kam nepieciešama glābšanas terapija, pārejot no ciklosporīna uz takrolimus, nekā otrādi. Šķiet atbilstoši atzīt, ka *de facto* takrolimus tiek lietots kā imūnsupresants primārajās un glābšanas situācijās aknu transplantācijā un atļaut atbilstošu terapeitisko indikāciju.

### Citi allogēnie transplantāti (plaušas, aizkuņģa dziedzeris un zarnas)

Ir ieteiktas devas "citu allogēno transplantātu" atgrūšanas terapijai. Šie ieteikumi plaušu, aizkuņģa dziedzera un zarnu transplantācijā balstās uz ierobežotiem perspektīvo klīnisko pētījumu datiem.

Tika izdarītas vairākas izmaiņas zāļu aprakstā, sevišķi attiecībā uz terapeitiskām indikācijām (4.1) un nodaļā par devām un lietošanas veidu (4.2).

Bez tam, nodaļās par īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā (4.4), mijiedarbību ar citām zālēm un citiem mijiedarbības veidiem (4.5) un nodaļā par farmakokinētiskajām īpašībām (5.2) tika iekļauti klīniskās farmakoloģijas atradumi.

- Nekaitīguma jautājumi

Takrolimus nekaitīguma datu bāze ir fragmentāra un neskaidra. Klīniskie pētījumi, kas veikti citās indikācijās nekā aknu un nieru transplantācija, ir bijuši ļoti mazi, un šķiet veikti drīzāk pēc pētnieku, nevis reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosmes. Pat pētījumi par aknu un nieru transplantāciju ir bijuši tikai vidēja mēroga.

Jāatzīmē takrolimus un ciklosporīna iespējama lielākā tieksme izraisīt glikozes nepanesamību un klīnisku cukura diabēta izpausmi.

Iespējams, ka laika gaitā, kā ilglaicīgas imūnsupresijas sekas, palielinās infekcijas un audzēju veidošanās, bet šis jautājums netika risināts. Ir iesniegti tikai anekdotiski apraksti par atsevišķiem pacientiem vai nelielu pacientu skaitu ar atšķirīgām transplantējamo orgānu indikācijām. Takrolimus ilglaicīgā nekaitīguma profils nav sistemātiski pētīts.

Ir izdarītas vairākas izmaiņas dažādā zāļu apraksta nodaļās. Kontrindikāciju nodaļa (4.3) palika bez izmaiņām. Lai palielinātu skaidrību un saskaņotu ar vadlīnijām par zāļu aprakstu, nodaļā par grūtniecību un zīdīšanu (4.6) tika ieviestas nelielas izmaiņas formulējumā. Pretrunas starp 4.6. nodaļu (Grūtniecība un zīdīšana) un 5.3. nodaļu (Preklīniskie dati par drošību) ir izlabotas un ir ietverta plašāka informācija par vīriešu auglību. Nodaļa par nevēlamām blakusparādībām (4.8) ir saskaņota ar vadlīnijām par zāļu aprakstu. Klasifikācija un terminoloģija tika mainīta, saskaņojot ar MedDRA sistēmu, orgānu, klasi.



## **Ieguvuma/riska apsvērumi**

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentāciju un zinātnisko apspriešanu Komitejā, *CPMP* uzskatīja, ka ieguvumu/riska attiecība ir labvēlīga *Prograf* un saistīto nosaukumu lietošanai šādos gadījumos:

- transplantāta atgrūšanas profilaksei aknu, nieru un sirds alloogēnā transplantāta recipientiem;
- pret citām zālēm rezistentas allogēnā transplantāta atgrūšanas ārstēšanai.

Atšķirības, kas tika konstatētas pārskatīšanas sākumā, ir novērstas.

## **PAMATS ZĀĻU APRAKSTA, ETIĶEŠU UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM**

Ievērojot to, ka:

- pārskatīšanas uzdevums bija zāļu aprakstu saskaņošana,
- zāļu apraksts, ko piedāvāja reģistrācijas apliecību īpašnieki, tika izvērtēts, pamatojoties uz dokumentāciju, kas tika iesniegta zinātniskai apspriešanai Komitejā,

*CHMP* ir ieteikusi izmaiņas reģistrācijas apliecībās, kurām zāļu apraksts, etiķetes un lietošanas instrukcija ir izklāstīta III pielikumā pie *CHMP* slēdziena par *Prograf* un saistītiem nosaukumiem (skatīt I pielikumu).

**PIELIKUMS III**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 0.5 mg cietās kapsulas  
Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 1 mg cietās kapsulas  
Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

*[Aizpilda nacionāli]*

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

*[Aizpilda nacionāli]*

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Transplantāta tremes profilakse aknu, nieru un sirds allotransplantāta recipientiem.

Lai ārstētu allotransplantāta tremi, kas nepakļaujas citu imūnsupresīvu līdzekļu terapijai.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

<(Piešķirtais) nosaukums> terapijai nepieciešama rūpīga novērošana, kas jāveic atbilstoši apmācītam un aprīkotam personālam. Zāles parakstīt un pārmaiņas imūnsupresīvā terapijā drīkst veikt tikai ārsti ar pieredzi imūnsupresīvā terapijā un pacientu ar transplantātu ārstēšanā.

#### Vispārīgi apsvērumi

Ieteicamās sākumdevas, kas norādītas turpmāk, paredzētas izmantot tikai par vadošiem norādījumiem. <(Piešķirtais) nosaukums> devas izvēlei galvenokārt jāpamatojas uz tremes klīnisku novērtējumu un katra pacienta individuālu panesību, ko nosaka ar koncentrācijas līmeņa novērošanu asinīs (skatīt turpmāk par ieteicamo minimālo mērķa koncentrāciju asinīs). Ja novēro klīniskas tremes pazīmes, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

<(Piešķirtais) nosaukums> var lietot perorāli vai intravenozi. Parasti lietošanu var sākt perorāli; ja nepieciešams, ievadot ūdenī izšķīdinātu kapsulas saturu caur nazogastrālo zondi.

<(Piešķirtais) nosaukums> tiek lietots rutīnas veidā kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem sākotnējā pēcoperācijas periodā. <(Piešķirtais) nosaukums> deva var variēt atkarībā no izvēlētās imūnsupresīvās terapijas shēmas.

#### Lietošanas veids

Ieteicams perorālo dienas devu dalīt 2 daļās (t.i., no rīta un vakarā). Kapsulas jāieņem tūlīt pēc izņemšanas no blistera. Kapsulas jānorij, uzdzerot šķidrumu (vēlams ūdeni).

Kapsulas parasti lieto tukšā dūšā vai vismaz 1 stundu pirms vai 2 – 3 stundas pēc ēdienreizes, lai sasniegtu maksimālu zāļu uzsūkšanos (skatīt apakšpunktu 5.2).

## **Lietošanas ilgums**

Lai nomāktu transplantāta tremi, jānodrošina nepārtraukta imūnsupresija; līdz ar to nevar ierobežot perorālas terapijas ilgumu.

### **Ieteikumi par devu – Aknu transplantācija**

#### Transplantāta tremes profilakse – pieaugušajiem

Perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk ar 0,10 – 0,20 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk apmēram 12 stundas pēc operācijas beigām.

Ja zāles nevar lietot perorāli sakarā ar pacienta klīnisko stāvokli, jāsāk intravenoza terapija ilgstošas 24 stundu infūzijas veidā, ievadot 0,01 – 0,05 mg/kg dienā.

#### Transplantāta tremes profilakse – bērniem

Sākumdeva ir 0,30 mg/kg dienā, kas jālieto divās dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Ja pacienta klīniskam stāvoklim perorāla lietošana nav piemērota, intravenozi jālieto sākotnēja 0,05 mg/kg dienas deva, ko ievada ilgstošas 24 stundu ilgas infūzijas veidā.

#### Transplantāta tremes profilakse (balstterapija) – pieaugušajiem un bērniem

<(Piešķirtais) nosaukums> devas parasti tiek mazinātas balstterapijas laikā. Dažos gadījumos iespējams pārtraukt vienlaikus imūnsupresīvu terapiju, panākot <(Piešķirtais) nosaukums> monoterapiju. Pacienta stāvokļa uzlabošanās pēc transplantācijas var mainīt takrolīma farmakokinētiku un tādēļ var būt nepieciešama devas pielāgošana.

### **Tremes terapija – Pieaugušajiem un bērniem**

Lai ārstētu tremes reakcijas, lietotas gan palielinātas <(Piešķirtais) nosaukums> devas, gan papildus kortikosteroīdu terapija, gan īsi mono-/poliklonisku antivielu terapijas kursi. Ja novēro toksicitātes pazīmes (piemēram, izteiktas blakusparādības – skatīt apakšpunktu 4.8), {(Piešķirtais) nosaukums} devu var būt nepieciešams mazināt.

Lai sāktu lietot <(Piešķirtais) nosaukums> pēc cita imūnsupresīva līdzekļa pārtraukšanas, terapija jāsāk ar sākumdevu, kas ieteicama primārai imūnsupresijai.

Informāciju par ciklosporīna maiņu uz <(Piešķirtais) nosaukums> skatīt turpmāk “Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām”.

### **Ieteikumi par devu – Nieru transplantācija**

#### Transplantāta tremes profilakse – pieaugušajiem

Perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk ar 0,20 – 0,30 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Ja zāles nevar lietot perorāli sakarā ar pacienta klīnisko stāvokli, jāsāk intravenoza terapija ilgstošas 24 stundu infūzijas veidā, ievadot 0,05 – 0,10 mg/kg dienā.

#### Transplantāta tremes profilakse – bērniem

Perorālā sākumdeva ir 0,30 mg/kg dienā, kas jālieto divās dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Ja pacienta klīniskam stāvoklim perorāla lietošana nav piemērota, intravenozi jālieto sākotnēja 0,075 – 0,100 mg/kg deva dienā, ko ievada ilgstošas 24 stundu ilgas infūzijas veidā.

#### Transplantāta tremes profilakse (balstterapija) – pieaugušajiem un bērniem

<(Piešķirtais) nosaukums> devas parasti tiek mazinātas balstterapijas laikā. Dažos gadījumos iespējams pārtraukt vienlaikus imūnsupresīvu terapiju, panākot uz {(Piešķirtais) nosaukums} balstītu divkāršu terapiju. Pacienta stāvokļa uzlabošanās pēc transplantācijas var mainīt takrolīma farmakokinētiku, kam var būt nepieciešama devas pielāgošana.

#### Tremes terapija – pieaugušajiem un bērniem

Lai ārstētu tremes reakcijas, lietotas gan palielinātas <(Piešķirtais) nosaukums> devas, gan papildus kortikosteroīdu terapija, gan īsi mono-/poliklonisku antivielu terapijas kursi. Ja novēro toksicitātes pazīmes (piemēram, izteiktas blakusparādības – skatīt apakšpunktu 4.8), <(Piešķirtais) nosaukums> devu var būt nepieciešams mazināt.

Lai sāktu lietot <(Piešķirtais) nosaukums> pēc cita imūnsupresīva līdzekļa lietošanas pārtraukšanas, terapija jāsāk ar sākumdevu, kas ieteicama primārai imūnsupresijai.

Informāciju par ciklosporīna maiņu uz <(Piešķirtais) nosaukums> skatīt turpmāk “Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām”.

## **Ieteikumi par lietošanu – Sirds transplantācija**

### Transplantāta tremes profilakse – pieaugušajiem

<(Piešķirtais) nosaukums> var lietot kopā ar antivielu inducēšanu (kas ļauj sākt {(Piešķirtais) nosaukums} terapiju vēlīni) vai alternatīvā veidā klīniski stabiliem pacientiem bez antivielu inducēšanas.

Pēc antivielu inducēšanas perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk ar 0,075 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk apmēram 5 dienu laikā pēc operācijas pabeigšanas, tiklīdz pacienta klīniskais stāvoklis ir stabilizējies. Ja pacienta klīniskā stāvokļa dēļ devu nevar lietot perorāli, intravenozā terapija jāsāk nepārtrauktas 24 stundu infūzijas veidā, ievadot 0,01 – 0,02 mg/kg dienā. Publiskota alternatīva stratēģija, lietojot takrolīmu perorāli 12 stundu laikā pēc transplantācijas. Šī pieeja izmantojama tikai pacientiem bez orgānu darbības traucējumiem (piemēram, nieru darbības traucējumiem). Šādā gadījumā izmantoja sākotnēju perorālu takrolīma devu 2 – 4 mg dienā kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem vai kombinācijā ar sirolīmu un kortikosteroīdiem.

### Transplantāta tremes profilakse – bērniem

{(Piešķirtais) nosaukums} lietots bērniem pēc sirds pārstādīšanas gan ar antivielu inducēšanu, gan bez tās.

Pacientiem bez antivielu inducēšanas, kam tiek sākota <(Piešķirtais) nosaukums> intravenoza terapija, ieteicamā sākumdeva ir 0,03 – 0,05 mg/kg dienā ilgstošas 24 stundu ilgas infūzijas veidā, kuras mērķis ir takrolīma koncentrācijas asinīs 15 – 25 ng/ml sasniegšana. Pacientiem jāpāriet uz perorālu terapiju tiklīdz tas klīniski iespējams. Pirmajai perorālas terapijas devai jābūt 0,30 mg/kg dienā, ko sāk lietot 8 – 12 stundas pēc intravenozas terapijas pārtraukšanas.

Pēc antivielu inducēšanas, ja sākota perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija, ieteicamā sākumdeva ir 0,10 – 0,30 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā).

### Transplantāta tremes profilakse (balstterapija) – pieaugušajiem un bērniem

<(Piešķirtais) nosaukums> devas parasti tiek mazinātas balstterapijas laikā. Pacienta stāvokļa uzlabošanās pēc transplantācijas var mainīt takrolīma farmakokinētiku, kam var būt nepieciešama devas pielāgošana.

### Tremes terapija – pieaugušajiem un bērniem

Lai ārstētu tremes reakcijas, lietotas gan palielinātas <(Piešķirtais) nosaukums> devas, gan papildus kortikosteroīdu terapija, gan īsi mono-/poliklonisku antivielu terapijas kursi.

Pieaugušiem pacientiem, kam terapija mainīta uz <(Piešķirtais) nosaukums>, perorāla sākumdeva ir 0,15 mg/kg dienā, ko jālieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Bērniem, kam terapija mainīta uz <(Piešķirtais) nosaukums>, perorāla sākumdeva ir 0,20 – 0,30 mg/kg dienā, ko jālieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Informāciju par ciklosporīna maiņu uz <(Piešķirtais) nosaukums> skatīt turpmāk “Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām”.

## **Ieteikumi par devu – Tremes terapija, citi allotransplantāti**

Ieteikumi par devām plaušu, aizkuņģa dziedzera un zarnu transplantācijas gadījumā ir pamatoti ar nepietiekamiem prospektīvu klīnisku pētījumu datiem. Pacientiem ar plaušu transplantātu <(Piešķirtais) nosaukums> lietots ar perorālu sākumdevu 0,10 – 0,15 mg/kg dienā, pacientiem ar aizkuņģa dziedzera transplantātu – ar perorālu sākumdevu 0,2 mg/kg dienā un zarnu transplantācijas gadījumā ar perorālu sākumdevu 0,3 mg/kg dienā.

## **Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām**

### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas mazināšana, lai uzturētu minimālo koncentrāciju asinīs ieteicamā terapijas mērķa robežās.

### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā nieru darbība neietekmē takrolīma farmakokinētiku, nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr, sakarā ar takrolīma nefrotoksisko ietekmi, ieteicama rūpīga nieru darbības novērošana (t.i. regulāras kreatinīna koncentrācijas noteikšana serumā, kreatinīna klīrensa aprēķināšana un urīna daudzuma kontrole).

## Bērniem

Parasti bērniem nepieciešamas 1,5 – 2 reizes lielākas devas nekā pieaugušiem, lai sasniegtu līdzīgu koncentrāciju asinīs.

## Gados veciem pacientiem

Patreiz nav datu, kas liecinātu, ka gados veciem pacientiem nepieciešama devas pielāgošana.

## Terapijas maiņa no ciprosporīna

Jāievēro piesardzība, mainot pacientiem terapiju, kas balstīta uz ciprosporīnu, pret terapiju, kam pamatā ir <(Piešķirtais) nosaukums> (skatīt apakšpunktus 4.4. un 4.5). <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk pēc ciprosporīna koncentrācijas asinīs un pacienta klīniskā stāvokļa novērtēšanas. Lietošana jāatliek, ja ir paaugstināta ciklosporīna koncentrācija asinīs. Praktiski <(Piešķirtais) nosaukums> terapija būtu jāsāk 12 – 24 stundas pēc ciklosporīna terapijas pārtraukšanas. Pēc terapijas maiņas jāturpina ciklosporīna koncentrācijas novērošana asinīs, jo var būt kavēts ciklosporīna klīrenss.

## **Ieteikumi par minimālo mērķa koncentrāciju asinīs**

Devas galvenokārt jāizvēlas, ņemot vērā tremes klīnisko novērtējumu un panesamību katram konkrētam pacientam.

Kā palīg līdzeklis devas optimizēšanai, lai noteiktu takrolīma koncentrāciju asinīs, pieejamas vairākas imūnraudzes, tostarp pusautomātiska mikrodaļiņu enzīmu imūnraudze (MEIA). Rūpīgi jāveic literatūrā publicētu koncentrāciju salīdzināšana ar individuālām vērtībām klīniskā praksē, izmantojot zināšanas par lietotām imūnraudzes metodēm. Patreizējā klīniskā praksē kopējā koncentrācija asinīs tiek novērota ar imūnraudzes metodēm.

Pēc transplantācijas perioda laikā jānovēro takrolīma minimālā koncentrācija asinīs. Lietojot perorāli, asins paraugs minimālās koncentrācijas noteikšanai jāpaņem aptuveni 12 stundas pēc lietošanas, tieši pirms nākamās devas. Koncentrācijas asinīs noteikšanas biežums atkarīgs no klīniskās nepieciešamības. Tā kā <(Piešķirtais) nosaukums> ir zāles ar mazu klīrensu, koncentrācijas pārmaiņas asinīs var parādīties vairākas dienas pēc terapijas shēmas pielāgošanas. Minimālā koncentrācija asinīs jānovēro aptuveni divas reizes nedēļā agrīnā pēc transplantācijas periodā un tad periodiski balstterapijas laikā. Minimālā takrolīma koncentrācija asinīs jānovēro arī pēc devas pielāgošanas, imūnsupresīvas terapijas maiņas vai pēc vienlaikus lietošanas ar vielām, kas var mainīt takrolīma koncentrāciju asinīs (skatīt apakšpunktu 4.5).

Klīnisko pētījumu analīze liecina, ka lielāko pacientu daļu var veiksmīgi ārstēt, ja takrolīma minimālā koncentrācija asinīs tiek uzturēta zem 20 ng/ml. Nepieciešams apsvērt pacienta klīnisko stāvokli, interpretējot koncentrāciju asinīs.

Klīniskā praksē, agrīnā pēc transplantācijas periodā kopējo asiņu minimālā koncentrācija aknu transplantācijas gadījumā parasti ir robežās no 5 līdz 20 ng/ml un no 10 līdz 20 ng/ml pacientiem ar nieru un sirds transplantātu. Līdz ar to balstterapijas laikā koncentrācija asinīs pacientiem pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas parasti ir 5 – 15 ng/ml.

## **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret takrolīmu vai citiem makrolīdiem.

Paaugstināta jutība pret kādu no kapsulu palīgvielām.

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Sākotnējā pēc transplantācijas perioda laikā rutīnas veidā jāveic šādu raksturlielumu novērošana: asinsspiediens, EKG, neiroloģiskais un vizuālais stāvoklis, glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, elektrolītu (īpaši kālija) līmenis, aknu un nieru funkcionālie testi, asinsrades raksturlielumi, asinsreces raksturlielumi un plazmas olbaltuma noteikšana. Ja novēro klīniski nozīmīgas pārmaiņas, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas pārmaiņa.

Jāizvairās no divšķautņņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu un citu ārstniecības augu preparātu lietošanas <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā mijiedarbības riska dēļ, kas samazina takrolīma koncentrāciju asinīs un takrolīma klīnisko efektivitāti (skatīt apakšpunktu 4.5 "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi").

Tā kā caurejas takrolīma zāļu līmenis asinīs var būtiski mainīties, caurejas takrolīma ieteicama papildu zāļu koncentrācijas kontrole.

Jāizvairās no kombinētas ciklosporīna un takrolīma lietošanas un pacientiem, kas iepriekš saņēmuši ciklosporīnu, takrolīms jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.5).

Retos gadījumos novērota kambaru hipertrofija vai starpsienas hipertrofija, kas ziņota kā kardiomiopātijas. Vairumā gadījumu tās bija atgriezeniskas un radās galvenokārt bērniem, kam takrolīma minimālā koncentrācija asinīs bija daudz lielāka par ieteicamo maksimālo līmeni. Citi faktori, kurus novēroja saistībā ar palielinātu šo klīnisko stāvokļu risku, bija iepriekš esoša sirds slimība, kortikosteroīdu lietošana, hipertensija, nieru vai aknu darbības traucējumi, infekcijas, pārmērīgs šķidruma daudzums organismā un tūska. Sakarā ar to, pacienti ar lielu risku, īpaši mazi bērni un tie, kas saņem nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, jākontrolē, izmantojot ehokardiogrāfijas vai EKG procedūras pirms un pēc transplantācijas (piemēram, sākumā pēc 3 mēnešiem un tad pēc 9 – 12 mēnešiem). Ja rodas patoloģiska atrade, jāapsver <(Piešķirtais) nosaukums> devas mazināšana vai maiņa uz citu imūnsupresīvu līdzekli. QT intervāls, bet šajā gadījumā nav nozīmīgu pierādījumu par *Torsades de Pointes* izraisīšanu. Piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir diagnosticēts iedzimts gara QT intervāla sindroms vai ir aizdomas par to.

Ar <(Piešķirtais) nosaukums> ārstētiem pacientiem ziņots par EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem. Pacientiem, kam terapija tiek mainīta uz <(Piešķirtais) nosaukums>, nedrīkst vienlaikus lietot antilimfocitāru terapiju. Ļoti maziem (<2 g.v.), EBV-VCA negatīviem bērniem ziņots par palielinātu limfoproliferatīvu traucējumu attīstības risku. Tādēļ šai pacientu grupai pirms <(Piešķirtais) nosaukums> terapijas sākšanas seroloģiski jāapstiprina EBV-VCA. Terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana ar EBV-PKĀR. Pozitīvs EBV-PKĀR rezultāts var saglabāties mēnešiem ilgi un pats par sevi neliecina par limfoproliferatīvu slimību vai limfomu.

Tāpat kā citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā ļaundabīgu ādas pārmaiņu iespējamā riska dēļ jāierobežo saules staru un UV starojumu ietekme, valkājot sargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Tāpat kā lietojot citus spēcīgus imunitāti nomācošus līdzekļus, sekundāra vēža risks nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ja atšķaidīts <(Piešķirtais) nosaukums> 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai nejauši lietots intraarteriāli vai perivaskulāri, tas var izraisīt kairinājumu injekcijas vietā.

[Aizpilda nacionāli]

## 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

### Metaboliska mijiedarbība

Sistēmiski pieejams takrolīms tiek metabolizēts ar aknu CYP3A4 enzīma palīdzību. Pierādīts arī gastrointestināls metabolisms, ko veic CYP3A4 zarnu sienā. Lietojot vienlaikus zāles vai augu līdzekļus, par kuriem zināms, ka tie inhibē vai inducē CYP3A4, var tikt ietekmēts takrolīma metabolisms un līdz ar to samazināties vai palielināties takrolīma koncentrācija asinīs. Tādēļ ieteicams kontrolēt takrolīma koncentrāciju asinīs, ja vienlaikus tiek lietotas šādas zāles, un atbilstoši pielāgot takrolīma devu, lai saglabātu līdzīgu takrolīma ietekmi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

### Metabolisma inhibitori

Klīniski pierādīts, ka takrolīma koncentrāciju asinīs palielina šādas vielas:

Spēcīga mijiedarbība novērota ar tādiem pretsēnīšu līdzekļiem kā ketokonazols, flukonazols, itrakonazols un vorikonazols, makrolīdu grupas antibiotiku eritromicīnu vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Lietojot vienlaikus šīs zāles, var būt jāsamazina takrolīma deva gandrīz visiem pacientiem. Vājāka mijiedarbība novērota ar klotrimazolu, klaritromicīnu, josamicīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazemu, verapamilu, danazolu, etinilestradiolu, omeprazolu un nefazodonu.

*In vitro* pierādīts, ka šādas vielas ir iespējami takrolīma metabolisma inhibitori: bromokriptīns, kortizons, dapsons, ergotamīns, gestodēns, lidokaīns, mefenitoīns, mikonazols, midazolāms, nilvadipīns, noretindrons, hinidīns, tamoksifēns, (triacetil)oleandomicīns. Ziņots, ka greipfrūtu sula palielina takrolīma koncentrāciju asinīs un tādēļ no tās lietošanas ir jāizvairās.

#### Metabolisma induktori

Klīniski pierādīts, ka šādas vielas samazina takrolīma koncentrāciju asinīs:

Spēcīga mijiedarbība novērota ar rifampicīnu, fenitoīnu vai divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), kā dēļ var būt nepieciešama palielināta takrolīma deva gandrīz visiem pacientiem.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība novērota arī ar fenobarbitālu. Pierādīts, ka kortikosteroīdu balstdeva samazina takrolīma līmeni asinīs.

Augstas prednizolona vai metilprednizolona devas, ko lieto akūtas tremes ārstēšanai, var palielināt vai samazināt takrolīma līmeni asinīs.

Karbamazepīns, metamizols un izoniazīds var samazināt takrolīma koncentrāciju.

#### Takrolīma ietekme uz citu zāļu metabolismu

Zināms, ka takrolīms ir CYP3A4 inhibitors; tādēļ vienlaikus takrolīma un citu zāļu, ko metabolizē CYP3A4, lietošana var ietekmēt šo zāļu metabolismu.

Lietojot vienlaikus ar takrolīmu, paildzinās ciklosporīna eliminācijas pusperiods. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildinoša nefrotoksiska ietekme. Šā iemesla dēļ kombinēta ciklosporīna un takrolīma lietošana nav ieteicama un piesardzība jāievēro pacientiem, kam tiek ordinēts takrolīms un kas iepriekš lietojuši ciklosporīnu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Pierādīts, ka takrolīms palielina fenitoīna koncentrāciju asinīs.

Tā kā takrolīms var mazināt kontraceptīvo līdzekļu, kam pamatā ir steroīdi, klīrensu, kas var radīt pastiprinātu hormonu ietekmi uz organismu, īpaša uzmanība jāpievērš kontracepcijas metodes izvēlei. Nav pieejams pietiekami informācijas par mijiedarbību starp takrolīmu un statīniem. Pieejamie dati liecina, ka, lietojot vienlaikus ar takrolīmu, statīnu farmakokinētika būtiski nemainās.

Dati par dzīvniekiem liecina, ka takrolīms var iespējami pazemināt fenobarbitāla un antipirīna klīrensu un palielināt to eliminācijas pusperiodu.

#### Cita veida mijiedarbības, kas izraisījušas klīniski nelabvēlīgu ietekmi

Takrolīma vienlaikus lietošana ar zālēm, kam zināma nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme (piemēram, aminoglikozīdiem, žirāzes inhibitoriem, vankomicīnu, kotrimoksazolu, NPL, ganciklovīru vai aciklovīru), var šo ietekmi pastiprināt.

Pastiprināta nefrotoksicitāte novērota pēc amfotericīna B un ibuprofēna vienlaikus lietošanas ar takrolīmu.

Tā kā takrolīma terapija var izraisīt hiperkaliēmiju vai paaugstināt jau esošu hiperkaliēmiju, jāizvairās no liela kālija daudzuma vai kālijsaudzējošu diurētiku (piemēram, amilorīda, triamterēna vai spironolaktona) lietošanas.

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju pret vakcināciju, kas takrolīma terapijas laikā var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vācīnu lietošanas.

#### Saistīšanās ar olbaltumiem

Takrolīms plaši saistās ar plazmas olbaltumiem. Jāņem vērā iespējama mijiedarbība ar zālēm, par kurām zināms, ka tām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumiem (piemēram, NPL, perorāliem antikoagulantiem vai perorāliem pret diabēta līdzekļiem).

## **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Cilvēkiem iegūtie dati liecina, ka zāles var šķērsot placentu. Dati, kas pieejami no orgānu transplantātu recipientiem, neliecina par palielinātas nevēlamas ietekmes uz grūtniecību vai tās iznākumu risku takrolīma lietošanas laikā, salīdzinot ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Pašlaik citi nozīmīgi epidemioloģiskie dati nav pieejami. Ja nepieciešama ārstēšana, takrolīma lietošanu grūtniecēm var apsvērt gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Ja auglis dzemdē ir bijis pakļauts takrolīma ietekmei, ieteicams novērot, vai jaundzimušam nerodas iespējamās takrolīma blakusparādības (īpaši ietekme uz nierēm).



Pastāv priekšlaicīgu dzemdību (< 37. nedēļu), kā arī hiperkaliēmijas risks jaundzimušajam, kas tomēr spontāni normalizējas.

Žurkām un trušiem takrolīms radīja toksisku ietekmi uz embriju un augli, lietojot devas, kam pierādīta toksiska ietekme uz mātiņas organismu (skatīt apakšpunktu 5.3). Žurkām takrolīms ietekmēja tēviņu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3).

#### Zīdīšana

Cilvēkiem iegūtie dati liecina, ka takrolīms izdalās mātes pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, sievietes, kas lieto <(Piešķirtais) nosaukums>, nedrīkst zīdīt bērnu.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Takrolīms var izraisīt redzes un neiroloģiskus traucējumus. Šī ietekme var pastiprināties, ja <(Piešķirtais) nosaukums> lieto vienlaikus ar alkoholu.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Imūnsupresīvo līdzekļu blakusparādību profilu bieži ir grūti noteikt sakarā ar pamatslimību un vienlaikus terapiju ar vairākām zālēm.

Daudzas no turpmāk minētām blakusparādībām ir atgriezeniskas un/vai mazinās pēc devas mazināšanas. Noteikts, ka pēc perorālas lietošanas blakusparādības rodas retāk, salīdzinot ar intravenozu terapiju. Blakusparādības norādītas turpmāk dilstošā veidā sastopamības ziņā: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10 000, <1/1 000); ļoti reti (<1/10,000, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

#### Infekcijas un parazitozes

Tāpat kā tas labi zināms par citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, arī pacientiem, kas saņem takrolīmu, bieži ir palielināts infekciju (vīrusu, bakteriālu, sēnīšu un vienkāršu) risks. Iepriekš esošu infekciju norise var paasināties. Var rasties gan ģeneralizētas, gan vietējas infekcijas.

#### Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, ir palielināts ļaundabīgu audzēju attīstības risks. Takrolīma terapijas laikā ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, tostarp EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem un ļaundabīgiem ādas audzējiem.

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži: anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, leukocitoze, patoloģiski sarkano asins šūnu analīžu rezultāti  
retāk: koagulopātijas, patoloģiski asinsreces un asinsteces analīžu rezultāti, pancitopēnija, neitropēnija  
reti: trombotiska trombocitopēniska purpura, hipoprotrombinēmija

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kas saņem takrolīmu, ziņots par alerģiskām un anafilaktoīdām reakcijām (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### Endokrīnās sistēmas traucējumi

reti: hirsutisms

#### Metabolisma un barošanās traucējumi

ļoti bieži: hiperglikēmija, cukura diabēts, hiperkaliēmija  
bieži: hipomagnēmija, hipofosfatēmija, hipokaliēmija, hipokalciēmija, hiponatriēmija, hipervolēmija, hiperurikēmija, samazināta ēstgriba, anoreksija, metaboliskā acidoze, hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija, hipertriglicerīdēmija, citas elektrolītu novirzes  
retāk: dehidratācija, hipoproteinēmija, hiperfosfatēmija, hipoglikēmija

### Psihiskie traucējumi

ļoti bieži: bezmiegs

bieži: trauksmes simptomi, apjukums un dezorientācija, depresija, nomākts garastāvoklis, garastāvokļa svārstības un traucējumi, murgi, halucinācijas, psihiski traucējumi

retāk: psihotiski traucējumi

### Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: trīce, galvassāpes

bieži: krampji, samaņas traucējumi, parestēzijas un dizestēzijas, perifēras neiropātijas, reibonis, rakstīšanas traucējumi, nervu sistēmas traucējumi

retāk: koma, asiņošana centrālā nervu sistēmā un cerebrovaskulāri traucējumi, paralīze un parēze, encefalopātija, runas un valodas traucējumi, amnēzija

reti: hipertonijs

ļoti reti: miastēnija

### Acu slimības

Bieži: neskaidra redze, fotofobija, acu patoloģijas

Retāk: katarakta

Reti: aklums

### Ausu un labirinta traucējumi

bieži: troksnis ausīs

retāk: pavājināta dzirde

reti: neirosensors kurlums

ļoti reti: dzirdes traucējumi

### Sirds funkcijas traucējumi

bieži: išēmiski koronārās artērijas traucējumi, tahikardija

retāk: kambaru aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās, sirds mazspēja, kardiomiopātijas, kambaru hipertrofija, supraventrikulāras aritmijas, sirdsklauves, patoloģiska EKG atrade, patoloģiskas sirdsdarbības ātruma un pulsa pārmaiņas

reti: perikarda izsvīdums

ļoti reti: patoloģiska ehokardiogrāfiskā aina

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: hipertensija

bieži: asiņošana, trombemboliski un išēmiski traucējumi, perifēro asinsvadu traucējumi, vaskulāri hipotensīvi traucējumi

retāk: infarkts, ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze, šoks

### Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

bieži: dispnoja, parenhimālas plaušu slimības, pleiras izsvīdums, faringīts, klepus, aizlikts deguns un iekaisums

retāk: elpošanas mazspēja, elpceļu slimības, bronhiālā astma

reti: akūts respiratorā distresa sindroms

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži: caureja, slikta dūša

bieži: kuņģa-zarnu trakta iekaisuma slimības, kuņģa-zarnu trakta čūlas un perforācija, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, stomatīts un čūlas, sacīts, vemšana, kuņģa-zarnu trakta un vēdera sāpes, dispepsijas pazīmes un simptomi, aizcietējums, meteorisms, vēdera uzpūšanās, mīksti izkārnījumi, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes un simptomi

retāk: paralītisks ileuss, peritonīts, akūts un hronisks pankreatīts, palielināts amilāzes līmenis asinīs, gastroezofagālā atvīļņa slimība, kuņģa iztukšošanās traucējumi

reti:                   parciālās ileuss, aizkuņģa dziedzera pseidocista

#### Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

bieži:                aknu enzīmu un funkciju patoloģiskas pārmaiņas, holestāze un dzelte, hepatocelulārs bojājums un hepatīts, holangīts  
reti:                 aknu artērijas tromboze, venookluzīva aknu slimība  
ļoti reti:           aknu mazspēja, žultsvada stenoze

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

bieži:                nieze, izsītumi, alopēcija, pinnes, pastiprināta svīšana  
retāk:               dermatīts, fotosensitivitāte  
reti:                 toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms)  
ļoti reti:           Stīvensa-Džonsona sindroms

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

bieži:                artralģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā  
retāk:               locītavu bojājumi

#### Nieru un urīnceļu traucējumi

ļoti bieži:          nieru darbības traucējumi  
bieži:                nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja, oligūrija, nieru kanāliņu nekroze, toksiska nefropātija, urīna patoloģiskas pārmaiņas, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi  
retāk:               anūrija, hemolītiski urēmiskais sindroms  
ļoti reti:           nefropātija, hemorāģisks cistīts

#### Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

retāk:               dismenoreja un dzemdes asiņošana

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

bieži:                astēniski traucējumi, drudzis, tūska, sāpes un nepatīkama sajūta, palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, palielināta ķermeņa masa, ķermeņa temperatūras uztveres traucējumi  
retāk:               vairāku orgānu mazspēja, gripai līdzīga slimība, temperatūras nepanesamība, spiediena sajūta krūtīs, uzbudinājuma sajūta, slikta pašsajūta, palielināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa  
reti:                 slāpes, krišana, saspringuma sajūta krūtīs, samazinātas kustību spējas, čūla  
ļoti reti:           palielināts taukaudu daudzums

#### Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām

bieži:                primāra transplantāta disfunkcija

### **4.9 Pārdozēšana**

Nav lielas pieredzes par pārdozēšanu. Ziņots par vairākiem nejaušas pārdozēšanas gadījumiem; simptomu vidū bija trīce, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcijas, nātrene, letarģija, palielināta atlieku slāpekļa koncentrācija asinīs un palielināta kreatinīna koncentrācija serumā, kā arī alanīna aminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās.

Nav pieejams specifisks antidots <(Piešķirtais) nosaukums> terapijai. Ja rodas pārdozēšana, jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska terapija.

Ņemot vērā tā lielo molekulārmasu, vājo šķīdību ūdenī un plašo saistīšanos ar eritrocītiem un plazmas olbaltumiem, tiek uzskatīts, ka takrolīms netiek izvadīts ar dialīzi. Atsevišķiem pacientiem ar ļoti augstu zāļu koncentrāciju plazmā hemofiltrācija vai diafiltrācija bija efektīva toksiskās koncentrācijas mazināšanai. Perorālas saindēšanās gadījumā var palīdzēt kuņģa skalošana un/vai adsorbentu (piemēram, aktivētās ogles) lietošana, ja tos lieto neilgi pēc pārdozēšanas.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: makrolīdu grupas imūnsupresants, ATĶ kods: L04A A05

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskās īpašības

Molekulārā līmenī takrolīma darbība tiek mediēta, saistoties ar citosolisku olbaltumu (FKBP12), kas ir atbildīgs par intracelulāru zāļu uzkrāšanos. FKBP12-takrolīma komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineīnu un inhibē to, radot kalcija atkarīgu T šūnu signālu pārvades inhibīciju, tādējādi traucējot limfokīnu gēnu kompleksa transkripciju.

Takrolīms ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte gan *in vitro* gan *in vivo* eksperimentos.

It īpaši takrolīms inhibē citotoksisku limfocītu veidošanos, kas ir visvairāk atbildīgi par transplantāta tremi. Takrolīms nomāc T šūnu aktivēšanu un T līdzētājšūnu atkarīgu B šūnu proliferāciju, kā arī limfokīnu (piemēram, interleikīnu-2, -3, un gamma-interferona) veidošanos un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

#### Rezultāti, kas iegūti no publicētiem datiem par citu primāru orgānu transplantāciju

<(Piešķirtais) nosaukums> bija iekļauts apstiprinātā terapijā par primāru imūnsupresīvu līdzekli pēc aizkuņģa dziedzera, plaušu un zarnu transplantācijas. Prospektīvos publicētos pētījumos takrolīms tika pētīts par primāru imūnsupresantu aptuveni 175 pacientiem pēc plaušu, 475 pacientiem pēc aizkuņģa dziedzera un 630 pacientiem pēc zarnu transplantācijas. Kopumā šajos publicētajos pētījumos takrolīma lietošanas drošība bija līdzīga tai, kāda tika novērota lielos pētījumos, kur takrolīms tika lietots primārai terapijai pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas. Lielāko pētījumu rezultāti par efektivitāti katras indikācijas gadījumā apkopoti turpmāk.

#### Plaušu transplantācija

Nesen veikta daudzcentru pētījuma starpposma analīzē izvērtēja 110 pacientus, kas tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu takrolīmu vai ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,01 – 0,03 mg/kg devu dienā un perorāli takrolīmu lietoja ar 0,05 – 0,3 mg/kg devu dienā. Pirmā gada laikā pēc transplantācijas novēroja mazāku akūtas tremes epizožu rašanos takrolīmam, salīdzinot ar ciklosporīnu ārstētiem pacientiem (11,5% pret 22,6%) un mazāku hroniskas tremes, obliterējoša bronhiolīta sindroma (2,86% pret 8,57%) sastopamību. Izdzīvošana vienu gadu pēc transplantācijas takrolīma grupā bija 80,8% un 83% ciklosporīna grupā (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Citā randomizētā pētījumā tika iekļauti 66 pacienti, kas lietoja takrolīmu, un 67 pacienti, kas lietoja ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,025 mg/kg devu dienā un perorāli takrolīmu lietoja ar 0,15 mg/kg devu dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 10 – 20 ng/ml. Izdzīvošana vienu gadu pēc transplantācijas bija 83% takrolīma grupā un 71% ciklosporīna grupā, izdzīvošana 2 gadus pēc transplantācijas bija attiecīgi 76% un 66%. Akūtas tremes epizodes uz 100 pacientu dienām bija skaitliski mazāk takrolīma grupā (0,85 epizodes), salīdzinot ar ciklosporīna grupu (1,09 epizodes). Obliteratīvs bronhiolīts radās 21,7% pacientu takrolīma grupā, salīdzinot ar 38,0% pacientu ciklosporīna grupā (p = 0,025). Ievērojami lielākam skaitam ar ciklosporīnu ārstēto pacientu (n = 13) bija nepieciešams mainīt terapiju uz takrolīmu nekā ar takrolīmu ārstētiem pacientiem uz ciklosporīnu (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Papildus divu centru pētījumā 26 pacienti tika randomizēti takrolīma grupā un 24 pacienti ciklosporīna grupā. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,05 mg/kg devu dienā un perorāli takrolīmu lietoja ar 0,1- 0,3 mg/kg devu dienā, turpmāk palielinot devu līdz mērķa minimālai koncentrācijai 12 – 15 ng/ml. Izdzīvošana vienu gadu pēc transplantācijas bija 73,1% takrolīma grupā un 79,2% ciklosporīna grupā. Izvairīšanās no akūtas tremes bija labāka takrolīma grupā 6 mēnešus (57,7% pret 45,8%) un 1 gadu pēc plaušu transplantācijas (50% pret 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Trīs pētījumi liecināja par līdzīgu dzīvildzi. Akūtas tremes sastopamība bija skaitliski mazāka, lietojot takrolīmu visos trīs pētījumos un vienā no pētījumiem novērota izteikti mazāka obliteratīva bronhiolīta sindroma sastopamība, lietojot takrolīmu.

### Aizkuņģa dziedzera transplantācija

Dauzcentru pētījumā piedalījās 205 pacienti, kam tika vienlaicīgi veikta aizkuņģa dziedzera un nieru transplantācija, kas tika randomizēti takrolīma (n=103) vai ciklosporīna (n=102) terapijai. Sākotnējā perorālā protokolā norādītā takrolīma deva bija 0,2 mg/kg dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 8 – 15 ng/ml līdz 5. dienai un 5 – 10 ng/ml pēc 6. mēneša. Izdzīvošana 1 gadu pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas bija stipri pārkāpta takrolīmam: 91,3% pret 74,5% ciklosporīnam ( $p < 0,0005$ ), bet izdzīvošana pēc nieru transplantācijas bija līdzīga abās grupās. Kopumā 34 pacientiem terapija tika mainīta no ciklosporīna uz takrolīmu, bet tikai 6 takrolīma terapijas pacientiem bija nepieciešama alternatīva terapija (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### Zarnu transplantācija

No viena klīniskā centra publicētā klīniskā pieredze par takrolīma lietošanu primārai terapijai pēc zarnu transplantācijas liecināja, ka aktuāra izdzīvošana 155 pacientiem (ar 65 zarnu, 75 aknu un zarnu, un 25 multiviscerāliem transplantātiem), kas saņēma takrolīmu un prednizonu, bija 75% pēc 1 gada, 54% pēc 5 gadiem, un 42% pēc 10 gadiem. Sākotnējos gados takrolīma perorālā sākumdeva bija 0,3 mg/kg dienā. Rezultāti nepārtraukti uzlabojās, palielinoties pieredzei ilgāk par 11 gadu kursu. Jaunievdumu dažādība, piemēram, tehnika agrīnas Epstein-Barr (EBV) un CMV infekciju noteikšanai, kaulu smadzeņu pārstādīšana, interleikīna-2 antagonista daklizumaba papildus lietošana, zemākas sākotnējās takrolīma devas ar minimālo mērķa koncentrāciju 10 – 15 ng/ml, un visjaunākais – allotransplantāta iradiācija, tika uzskatīti par faktoriem, kas laika gaitā uzlaboja rezultātus šai indikācijai (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Cilvēkiem pierādīts, ka takrolīms uzsūcas viscaur kuņģa-zarnu traktā

Takrolīma maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) asinīs tiek sasniegta aptuveni 1 – 3 stundu laikā. Dažiem pacientiem novērots, ka zāles uzsūcas nepārtraukti ilgstošā laika periodā, kas liecina par relatīvi lēzenu absorbcijas līkni. Vidējā bioloģiskā pieejamība pēc takrolīma perorālas lietošanas ir 20 – 25% robežās. Pēc perorālas lietošanas (0,30 mg/kg dienā) pacientiem pēc aknu transplantācijas, <(Piešķirtais) nosaukums> līdzsvara koncentrācija vairumam pacientu tika sasniegta 3 dienu laikā.

Veselām personām <(Piešķirtais) nosaukums> 0,5 mg, <(Piešķirtais) nosaukums> 1 mg and <(Piešķirtais) nosaukums> 5 mg cietām kapsulām pierādīta bioloģiska ekvivalence, ja lieto ekvivalentu devu.

Takrolīma uzsūkšanās ātrums un apjoms vislielākais ir tukšā dūšā. Uztura klātbūtne mazina gan takrolīma uzsūkšanās ātrumu, gan apjomu. Šī ietekme visizteiktākā ir pēc maltītes ar augstu tauku saturu. Maltītes ar augstu ogļhidrātu saturu ietekme ir mazāk izteikta.

Pacientiem ar aknu transplantātu un stabilu stāvokli <(Piešķirtais) nosaukums> bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas mazinājās, ja to lietoja pēc ēdienreizes ar mērenu tauku saturu (34% kaloriju). Tika pierādīta AUC (27%) un  $C_{max}$  (50%) mazināšanās,  $t_{max}$  (173%) palielināšanās asinīs.

Pētījumā ar stabila nieru transplantāta pacientiem, kam {(Piešķirtais) nosaukums} lietoja tūlīt pēc standarta kontinentālām brokastīm, ietekme uz perorālo biopieejamību bija mazāk izteikta. Tika pierādīta AUC (2 – 12%) un  $C_{max}$  (15 - 38%) mazināšanās,  $t_{max}$  (38 - 80%) palielināšanās asinīs. Žults izdalīšanās neietekmē {(Piešķirtais) nosaukums} uzsūkšanos.

Pastāv stipra korelācija starp AUC un minimālo koncentrāciju asinīs līdzsvara stāvoklī. Tādēļ minimālās koncentrācijas novērošana asinīs nodrošina labu sistēmiskas ietekmes vērtējumu.

### Izkliede un eliminācija

Cilvēkam takrolīma izkliede pēc intravenozas infūzijas var tikt raksturota par divfāzisku.

Sistēmiskā asinsritē takrolīms spēcīgi saistās ar eritrocītiem, radot asiņu/plazmas koncentrācijas izklijes attiecību apmēram 20:1. Plazmā zāles ir lielā mērā (>98,8%) saistītas ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt seruma albumīnu un  $\alpha$ -1 skābo glikoproteīnu.

Takrolīms plaši izplatās organismā. Izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī atbilstoši koncentrācijai plazmā ir aptuveni 1300 l (veselām personām). Attiecīgie dati atbilstoši asinīm bija vidēji 47,6 l. Takrolīms ir zāles ar mazu klīrensu. Veselām personām vidējais kopējais organisma klīrenss (TBC), ko aprēķina no asiņu koncentrācijas, bija 2,25 l/h. Pieaugušiem pacientiem ar aknu, nieru un sirds transplantātu, tika novērotas attiecīgi 4,1 l/h, 6,7 l/h un 3,9 l/h vērtības. Bērniem pēc aknu

transplantācijas TBC bija aptuveni divreiz lielāks nekā pieaugušiem ar aknu transplantātu. Tiek uzskatīts, ka tādi faktori, kā piemēram, zems hematokrīts un olbaltuma koncentrācija, kas rada palielinātu nesaistīto zāļu frakciju, vai kortikosteroīdu inducēts pastiprināts metabolisms, rada lielāku klīrensu pēc transplantācijas.

Takrolīma eliminācijas pusperiods ir ilgs un variabls. Veselām personām vidējais eliminācijas pusperiods no asinīm ir aptuveni 43 stundas. Pieaugušiem un bērniem pēc aknu transplantācijas tas bija attiecīgi vidēji 11,7 un 12,4 stundas, salīdzinot ar 15,6 stundām pieaugušiem pacientiem pēc nieru transplantācijas. Palielināts klīrenss nodrošina īsāku eliminācijas pusperiodu, ko novēro transplantāta recipientiem.

#### Metabolisms un bioloģiskā transformācija

Takrolīms tiek plaši metabolizēts aknās, galvenokārt ar citohroma P450-3A4 starpniecību. Takrolīms tiek nozīmīgi metabolizēts arī zarnu sienā. Konstatēti vairāki metabolīti. Tikai vienam no tiem *in vitro* pierādīta imunitāti nomācoša iedarbība, līdzīga kā takrolīmam. Citiem metabolītiem piemīt tikai vāja imunitāti nomācoša aktivitāte, vai tā vispār nepiemīt. Sistēmiskā asinsritē konstatējams tikai viens no neaktīviem metabolītiem zemā koncentrācijā. Tādēļ metabolīti nepastiprina takrolīma farmakoloģisko aktivitāti.

#### Izdalīšanās

Pēc intravenozas un perorālas ar <sup>14</sup>C iezīmēta takrolīma lietošanas, lielākā radioaktīvās vielas daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Aptuveni 2% radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu. Mazāk par 1% nepārmainīta takrolīma tika noteikts urīnā un izkārnījumos, kas liecina, ka takrolīms tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms eliminācijas: žults ir galvenais eliminācijas ceļš.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Žurkām un paviāniem tika noteikts, ka galvenie takrolīma toksiskās ietekmes mērķa orgāni ir nieres un aizkuņģa dziedzeris. Žurkāmnovēroja toksisku ietekmi uz acīm un nervu sistēmu.

Trušiem pēc takrolīma intravenozas ievadīšanas novēroja atgriezenisku kardiotoksisku ietekmi.

Toksisku ietekmi uz embriju un augli novēroja žurkām un trušiem un to izraisīja tikai devas, kas izraisīja arī nozīmīgu toksicitāti mātiņai. Žurkām toksiskas devas pavājināja mātiņu reproduktīvo funkciju, tostarp dzemdības un pēcnācējiem konstatēja samazinātu dzimšanas svaru, dzīvīgumu un augšanu.

Žurkām novēroja takrolīma negatīvu ietekmi uz tēviņu auglību samazināta spermatozoīdu skaita un kustīguma veidā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.2 Nesaderība**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

*[Aizpilda nacionāli]*

**6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.**

*[Aizpilda nacionāli]*

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai 5 mg/ml

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

*[Aizpilda nacionāli]*

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

*[Aizpilda nacionāli]*

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Transplantāta tremes profilakse aknu, nieru un sirds allotransplantāta recipientiem.

Lai ārstētu allotransplantāta tremi, kas nepakļaujas citu imūnsupresīvu līdzekļu terapijai.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

<(Piešķirtais) nosaukums> terapijai nepieciešama rūpīga novērošana, kas jāveic atbilstoši apmācītam un aprīkotam personālam. Zāles parakstīt un pārmaiņas imūnsupresīvā terapijā drīkst veikt tikai ārsti ar pieredzi imūnsupresīvā terapijā un pacientu ar transplantātu ārstēšanā.

#### Vispārīgi apsvērumi

Ieteicamās sākumdevas, kas norādītas turpmāk, paredzētas izmantot tikai par vadošiem norādījumiem. <(Piešķirtais) nosaukums> devas izvēlei galvenokārt jāpamatojas uz tremes klīnisku novērtējumu un katra pacienta individuālu panesību, ko nosaka ar koncentrācijas līmeņa novērošanu asinīs (skatīt turpmāk par ieteicamo minimālo mērķa koncentrāciju asinīs). Ja novēro klīniskas tremes pazīmes, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

<(Piešķirtais) nosaukums> var lietot perorāli vai intravenozi. Parasti lietošanu var sākt perorāli; ja nepieciešams, ievadot ūdenī izšķīdinātu kapsulas saturu caur nazogastrālo zondi.

<(Piešķirtais) nosaukums> tiek lietots rutīnas veidā kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem sākotnējā pēcoperācijas periodā. <(Piešķirtais) nosaukums> deva var variēt atkarībā no izvēlētās imūnsupresīvās terapijas shēmas.

#### Lietošanas veids

Koncentrātu intravenozai infūzijai drīkst lietot tikai pēc atšķaidīšanas ar piemērotu šķīdinātāju (skatīt apakšpunktu 6.6).

#### Lietošanas ilgums

Pacientiem jāpārtrauc intravenoza ievadīšana un jāsāk perorāla lietošana, tiklīdz to ļauj individuālie apstākļi.

Intravenozu terapiju nedrīkst turpināt ilgāk par 7 dienām.



## **Ieteikumi par devu – Aknu transplantācija**

### Transplantāta tremes profilakse – pieaugušajiem

Perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk ar 0,10 – 0,20 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk apmēram 12 stundas pēc operācijas beigām.

Ja zāles nevar lietot perorāli sakarā ar pacienta klīnisko stāvokli, jāsāk intravenoza terapija ilgstošas 24 stundu infūzijas veidā, ievadot 0,01 – 0,05 mg/kg dienā.

### Transplantāta tremes profilakse – bērniem

Sākumdeva ir 0,30 mg/kg dienā, kas jālieto divās dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Ja pacienta klīniskam stāvoklim perorāla lietošana nav piemērota, intravenozi jālieto sākotnēja 0,05 mg/kg dienas deva, ko ievada ilgstošas 24 stundu ilgas infūzijas veidā.

### Transplantāta tremes profilakse (balstterapija) – pieaugušajiem un bērniem

<(Piešķirtais) nosaukums> devas parasti tiek mazinātas balstterapijas laikā. Dažos gadījumos iespējams pārtraukt vienlaikus imūnsupresīvu terapiju, panākot <(Piešķirtais) nosaukums> monoterapiju. Pacienta stāvokļa uzlabošanās pēc transplantācijas var mainīt takrolīma farmakokinētiku un tādēļ var būt nepieciešama devas pielāgošana.

## **Tremes terapija – Pieaugušajiem un bērniem**

Lai ārstētu tremes reakcijas, lietotas gan palielinātas <(Piešķirtais) nosaukums> devas, gan papildus kortikosteroīdu terapija, gan īsi mono-/poliklonisku antivielu terapijas kursi. Ja novēro toksicitātes pazīmes (piemēram, izteiktas blakusparādības – skatīt apakšpunktu 4.8), {(Piešķirtais) nosaukums} devu var būt nepieciešams mazināt.

Lai sāktu lietot <(Piešķirtais) nosaukums> pēc cita imūnsupresīva līdzekļa pārtraukšanas, terapija jāsāk ar sākumdevu, kas ieteicama primārai imūnsupresijai.

Informāciju par ciklosporīna maiņu uz <(Piešķirtais) nosaukums> skatīt turpmāk “Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām”.

## **Ieteikumi par devu – Nieru transplantācija**

### Transplantāta tremes profilakse – pieaugušajiem

Perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk ar 0,20 – 0,30 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Ja zāles nevar lietot perorāli sakarā ar pacienta klīnisko stāvokli, jāsāk intravenoza terapija ilgstošas 24 stundu infūzijas veidā, ievadot 0,05 – 0,10 mg/kg dienā.

### Transplantāta tremes profilakse – bērniem

Perorālā sākumdeva ir 0,30 mg/kg dienā, kas jālieto divās dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Ja pacienta klīniskam stāvoklim perorāla lietošana nav piemērota, intravenozi jālieto sākotnēja 0,075 – 0,100 mg/kg deva dienā, ko ievada ilgstošas 24 stundu ilgas infūzijas veidā.

### Transplantāta tremes profilakse (balstterapija) – pieaugušajiem un bērniem

<(Piešķirtais) nosaukums> devas parasti tiek mazinātas balstterapijas laikā. Dažos gadījumos iespējams pārtraukt vienlaikus imūnsupresīvu terapiju, panākot uz {(Piešķirtais) nosaukums} balstītu divkāršu terapiju. Pacienta stāvokļa uzlabošanās pēc transplantācijas var mainīt takrolīma farmakokinētiku, kam var būt nepieciešama devas pielāgošana.

### Tremes terapija – pieaugušajiem un bērniem

Lai ārstētu tremes reakcijas, lietotas gan palielinātas <(Piešķirtais) nosaukums> devas, gan papildus kortikosteroīdu terapija, gan īsi mono-/poliklonisku antivielu terapijas kursi. Ja novēro toksicitātes pazīmes (piemēram, izteiktas blakusparādības – skatīt apakšpunktu 4.8), <(Piešķirtais) nosaukums> devu var būt nepieciešams mazināt.

Lai sāktu lietot <(Piešķirtais) nosaukums> pēc cita imūnsupresīva līdzekļa lietošanas pārtraukšanas, terapija jāsāk ar sākumdevu, kas ieteicama primārai imūnsupresijai.

Informāciju par ciklosporīna maiņu uz <(Piešķirtais) nosaukums> skatīt turpmāk “Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām”.

## **Ieteikumi par lietošanu – Sirds transplantācija**

### Transplantāta tremes profilakse – pieaugušajiem

<(Piešķirtais) nosaukums> var lietot kopā ar antivielu inducēšanu (kas ļauj sākt {(Piešķirtais) nosaukums} terapiju vēlīni) vai alternatīvā veidā klīniski stabiliem pacientiem bez antivielu inducēšanas.

Pēc antivielu inducēšanas perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk ar 0,075 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk apmēram 5 dienu laikā pēc operācijas pabeigšanas, tiklīdz pacienta klīniskais stāvoklis ir stabilizējies. Ja pacienta klīniskā stāvokļa dēļ devu nevar lietot perorāli, intravenozā terapija jāsāk nepārtrauktas 24 stundu infūzijas veidā, ievadot 0,01 – 0,02 mg/kg dienā. Publiskota alternatīva stratēģija, lietojot takrolīmu perorāli 12 stundu laikā pēc transplantācijas. Šī pieeja izmantojama tikai pacientiem bez orgānu darbības traucējumiem (piemēram, nieru darbības traucējumiem). Šādā gadījumā izmantoja sākotnēju perorālu takrolīma devu 2 – 4 mg dienā kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem vai kombinācijā ar sirolīmu un kortikosteroīdiem.

#### Transplantāta tremes profilakse – bērniem

{(Piešķirtais) nosaukums} lietots bērniem pēc sirds pārstādīšanas gan ar antivielu inducēšanu, gan bez tās.

Pacientiem bez antivielu inducēšanas, kam tiek sākota <(Piešķirtais) nosaukums> intravenoza terapija, ieteicamā sākumdeva ir 0,03 – 0,05 mg/kg dienā ilgstošas 24 stundu ilgas infūzijas veidā, kuras mērķis ir takrolīma koncentrācijas asinīs 15 – 25 ng/ml sasniegšana. Pacientiem jāpāriet uz perorālu terapiju tiklīdz tas klīniski iespējams. Pirmajai perorālas terapijas devai jābūt 0,30 mg/kg dienā, ko sāk lietot 8 – 12 stundas pēc intravenozas terapijas pārtraukšanas.

Pēc antivielu inducēšanas, ja sākota perorāla <(Piešķirtais) nosaukums> terapija, ieteicamā sākumdeva ir 0,10 – 0,30 mg/kg dienā, ko lieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā).

#### Transplantāta tremes profilakse (balstterapija) – pieaugušajiem un bērniem

<(Piešķirtais) nosaukums> devas parasti tiek mazinātas balstterapijas laikā. Pacienta stāvokļa uzlabošanās pēc transplantācijas var mainīt takrolīma farmakokinētiku, kam var būt nepieciešama devas pielāgošana.

#### Tremes terapija – pieaugušajiem un bērniem

Lai ārstētu tremes reakcijas, lietotas gan palielinātas <(Piešķirtais) nosaukums> devas, gan papildus kortikosteroīdu terapija, gan īsi mono-/poliklonisku antivielu terapijas kursi.

Pieaugušiem pacientiem, kam terapija mainīta uz <(Piešķirtais) nosaukums>, perorāla sākumdeva ir 0,15 mg/kg dienā, ko jālieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Bērniem, kam terapija mainīta uz <(Piešķirtais) nosaukums>, perorāla sākumdeva ir 0,20 – 0,30 mg/kg dienā, ko jālieto 2 dalītās devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Informāciju par ciklosporīna maiņu uz <(Piešķirtais) nosaukums> skatīt turpmāk “Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām”.

### **Ieteikumi par devu – Tremes terapija, citi allotransplantāti**

Ieteikumi par devām plaušu, aizkuņģa dziedzera un zarnu transplantācijas gadījumā ir pamatoti ar nepietiekamiem prospektīvu klīnisku pētījumu datiem. Pacientiem ar plaušu transplantātu <(Piešķirtais) nosaukums> lietots ar perorālu sākumdevu 0,10 – 0,15 mg/kg dienā, pacientiem ar aizkuņģa dziedzera transplantātu – ar perorālu sākumdevu 0,2 mg/kg dienā un zarnu transplantācijas gadījumā ar perorālu sākumdevu 0,3 mg/kg dienā.

### **Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām**

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas mazināšana, lai uzturētu minimālo koncentrāciju asinīs ieteicamā terapijas mērķa robežās.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Tā kā nieru darbība neietekmē takrolīma farmakokinētiku, nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr, sakarā ar takrolīma nefrotoksisko ietekmi, ieteicama rūpīga nieru darbības novērošana (t.i. regulāras kreatinīna koncentrācijas noteikšana serumā, kreatinīna klīrensa aprēķināšana un urīna daudzuma kontrole).

## Bērniem

Parasti bērniem nepieciešamas 1,5 – 2 reizes lielākas devas nekā pieaugušiem, lai sasniegtu līdzīgu koncentrāciju asinīs.

## Gados veciem pacientiem

Patreiz nav datu, kas liecinātu, ka gados veciem pacientiem nepieciešama devas pielāgošana.

## Terapijas maiņa no ciprosporīna

Jāievēro piesardzība, mainot pacientiem terapiju, kas balstīta uz ciprosporīnu, pret terapiju, kam pamatā ir <(Piešķirtais) nosaukums> (skatīt apakšpunktus 4.4. un 4.5). <(Piešķirtais) nosaukums> terapija jāsāk pēc ciprosporīna koncentrācijas asinīs un pacienta klīniskā stāvokļa novērtēšanas. Lietošana jāatliek, ja ir paaugstināta ciklosporīna koncentrācija asinīs. Praktiski <(Piešķirtais) nosaukums> terapija būtu jāsāk 12 – 24 stundas pēc ciklosporīna terapijas pārtraukšanas. Pēc terapijas maiņas jāturpina ciklosporīna koncentrācijas novērošana asinīs, jo var būt kavēts ciklosporīna klīrenss.

## **Ieteikumi par minimālo mērķa koncentrāciju asinīs**

Devas galvenokārt jāizvēlas, ņemot vērā tremes klīnisko novērtējumu un panesamību katram konkrētam pacientam.

Kā palīg līdzeklis devas optimizēšanai, lai noteiktu takrolīma koncentrāciju asinīs, pieejamas vairākas imūnraudzes, tostarp pusautomātiska mikrodaļiņu enzīmu imūnraudze (MEIA). Rūpīgi jāveic literatūrā publicētu koncentrāciju salīdzināšana ar individuālām vērtībām klīniskā praksē, izmantojot zināšanas par lietotām imūnraudzes metodēm. Patreizējā klīniskā praksē kopējā koncentrācija asinīs tiek novērota ar imūnraudzes metodēm.

Pēc transplantācijas perioda laikā jānovēro takrolīma minimālā koncentrācija asinīs. Lietojot perorāli, asins paraugs minimālās koncentrācijas noteikšanai jāpaņem aptuveni 12 stundas pēc lietošanas, tieši pirms nākamās devas. Koncentrācijas asinīs noteikšanas biežums atkarīgs no klīniskās nepieciešamības. Tā kā <(Piešķirtais) nosaukums> ir zāles ar mazu klīrensu, koncentrācijas pārmaiņas asinīs var parādīties vairākas dienas pēc terapijas shēmas pielāgošanas. Minimālā koncentrācija asinīs jānovēro aptuveni divas reizes nedēļā agrīnā pēc transplantācijas periodā un tad periodiski balstterapijas laikā. Minimālā takrolīma koncentrācija asinīs jānovēro arī pēc devas pielāgošanas, imūnsupresīvas terapijas maiņas vai pēc vienlaikus lietošanas ar vielām, kas var mainīt takrolīma koncentrāciju asinīs (skatīt apakšpunktu 4.5).

Klīnisko pētījumu analīze liecina, ka lielāko pacientu daļu var veiksmīgi ārstēt, ja takrolīma minimālā koncentrācija asinīs tiek uzturēta zem 20 ng/ml. Nepieciešams apsvērt pacienta klīnisko stāvokli, interpretējot koncentrāciju asinīs.

Klīniskā praksē, agrīnā pēc transplantācijas periodā kopējo asiņu minimālā koncentrācija aknu transplantācijas gadījumā parasti ir robežās no 5 līdz 20 ng/ml un no 10 līdz 20 ng/ml pacientiem ar nieru un sirds transplantātu. Līdz ar to balstterapijas laikā koncentrācija asinīs pacientiem pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas parasti ir 5 – 15 ng/ml.

## **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret takrolīmu vai citiem makrolīdiem.

Paaugstināta jutība pret kādu no kapsulu palīgvielām.

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Sākotnējā pēc transplantācijas perioda laikā rutīnas veidā jāveic šādu raksturlielumu novērošana: asinsspiediens, EKG, neiroloģiskais un vizuālais stāvoklis, glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, elektrolītu (īpaši kālija) līmenis, aknu un nieru funkcionālie testi, asinsrades raksturlielumi, asinsreces raksturlielumi un plazmas olbaltuma noteikšana. Ja novēro klīniski nozīmīgas pārmaiņas, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas pārmaiņa.

Jāizvairās no divšķautņņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu un citu ārstniecības augu preparātu lietošanas <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā mijiedarbības riska dēļ, kas samazina takrolīma koncentrāciju asinīs un takrolīma klīnisko efektivitāti (skatīt apakšpunktu 4.5 "Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi").

Tā kā caurejas takrolīma zāļu līmenis asinīs var būtiski mainīties, caurejas takrolīma ieteicama papildu zāļu koncentrācijas kontrole.

Jāizvairās no kombinētas ciklosporīna un takrolīma lietošanas un pacientiem, kas iepriekš saņēmuši ciklosporīnu, takrolīms jālieto uzmanīgi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.5).

Retos gadījumos novērota kambaru hipertrofija vai starpsienas hipertrofija, kas ziņota kā kardiomiopātijas. Vairumā gadījumu tās bija atgriezeniskas un radās galvenokārt bērniem, kam takrolīma minimālā koncentrācija asinīs bija daudz lielāka par ieteicamo maksimālo līmeni. Citi faktori, kurus novēroja saistībā ar palielinātu šo klīnisko stāvokļu risku, bija iepriekš esoša sirds slimība, kortikosteroīdu lietošana, hipertensija, nieru vai aknu darbības traucējumi, infekcijas, pārmērīgs šķidruma daudzums organismā un tūska. Sakarā ar to, pacienti ar lielu risku, īpaši mazi bērni un tie, kas saņem nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, jākontrolē, izmantojot ehokardiogrāfijas vai EKG procedūras pirms un pēc transplantācijas (piemēram, sākumā pēc 3 mēnešiem un tad pēc 9 – 12 mēnešiem). Ja rodas patoloģiska atrade, jāapsver <(Piešķirtais) nosaukums> devas mazināšana vai maiņa uz citu imūnsupresīvu līdzekli. QT intervāls, bet šajā gadījumā nav nozīmīgu pierādījumu par *Torsades de Pointes* izraisīšanu. Piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir diagnosticēts iedzimts gara QT intervāla sindroms vai ir aizdomas par to.

Ar <(Piešķirtais) nosaukums> ārstētiem pacientiem ziņots par EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem. Pacientiem, kam terapija tiek mainīta uz <(Piešķirtais) nosaukums>, nedrīkst vienlaikus lietot antilimfocitāru terapiju. Ļoti maziem (<2 g.v.), EBV-VCA negatīviem bērniem ziņots par palielinātu limfoproliferatīvu traucējumu attīstības risku. Tādēļ šai pacientu grupai pirms <(Piešķirtais) nosaukums> terapijas sākšanas seroloģiski jāapstiprina EBV-VCA. Terapijas laikā ieteicama rūpīga novērošana ar EBV-PKĶR. Pozitīvs EBV-PKĶR rezultāts var saglabāties mēnešiem ilgi un pats par sevi neliecina par limfoproliferatīvu slimību vai limfomu.

Tāpat kā citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā ļaundabīgu ādas pārmaiņu iespējamā riska dēļ jāierobežo saules staru un UV starojumu ietekme, valkājot sargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Tāpat kā lietojot citus spēcīgus imunitāti nomācošus līdzekļus, sekundāra vēža risks nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ja atšķaidīts <(Piešķirtais) nosaukums> 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai nejauši lietots intraarteriāli vai perivaskulāri, tas var izraisīt kairinājumu injekcijas vietā.

[Aizpilda nacionāli]

## 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

### Metaboliska mijiedarbība

Sistēmiski pieejams takrolīms tiek metabolizēts ar aknu CYP3A4 enzīma palīdzību. Pierādīts arī gastrointestināls metabolisms, ko veic CYP3A4 zarnu sienā. Lietojot vienlaikus zāles vai augu līdzekļus, par kuriem zināms, ka tie inhibē vai inducē CYP3A4, var tikt ietekmēts takrolīma metabolisms un līdz ar to samazināties vai palielināties takrolīma koncentrācija asinīs. Tādēļ ieteicams kontrolēt takrolīma koncentrāciju asinīs, ja vienlaikus tiek lietotas šādas zāles, un atbilstoši pielāgot takrolīma devu, lai saglabātu līdzīgu takrolīma ietekmi (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

### Metabolisma inhibitori

Klīniski pierādīts, ka takrolīma koncentrāciju asinīs palielina šādas vielas:

Spēcīga mijiedarbība novērota ar tādiem pretsēnīšu līdzekļiem kā ketokonazols, flukonazols, itrakonazols un vorikonazols, makrolīdu grupas antibiotiku eritromicīnu vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru). Lietojot vienlaikus šīs zāles, var būt jāsamazina takrolīma deva gandrīz visiem pacientiem. Vājāka mijiedarbība novērota ar klotrimazolu, klaritromicīnu, josamicīnu, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazemu, verapamilu, danazolu, etinilestradiolu, omeprazolu un nefazodonu.

*In vitro* pierādīts, ka šādas vielas ir iespējami takrolīma metabolisma inhibitori: bromokriptīns, kortizons, dapsons, ergotamīns, gestodēns, lidokaīns, mefenitoīns, mikonazols, midazolāms, nilvadipīns, noretindrons, hinidīns, tamoksifēns, (triacetil)oleandomicīns. Ziņots, ka greipfrūtu sula palielina takrolīma koncentrāciju asinīs un tādēļ no tās lietošanas ir jāizvairās.

#### Metabolisma induktori

Klīniski pierādīts, ka šādas vielas samazina takrolīma koncentrāciju asinīs:

Spēcīga mijiedarbība novērota ar rifampicīnu, fenitoīnu vai divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*), kā dēļ var būt nepieciešama palielināta takrolīma deva gandrīz visiem pacientiem.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība novērota arī ar fenobarbitālu. Pierādīts, ka kortikosteroīdu balstdeva samazina takrolīma līmeni asinīs.

Augstas prednizolona vai metilprednizolona devas, ko lieto akūtas tremes ārstēšanai, var palielināt vai samazināt takrolīma līmeni asinīs.

Karbamazepīns, metamizols un izoniazīds var samazināt takrolīma koncentrāciju.

#### Takrolīma ietekme uz citu zāļu metabolismu

Zināms, ka takrolīms ir CYP3A4 inhibitors; tādēļ vienlaikus takrolīma un citu zāļu, ko metabolizē CYP3A4, lietošana var ietekmēt šo zāļu metabolismu.

Lietojot vienlaikus ar takrolīmu, paildzinās ciklosporīna eliminācijas pusperiods. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildinoša nefrotoksiska ietekme. Šā iemesla dēļ kombinēta ciklosporīna un takrolīma lietošana nav ieteicama un piesardzība jāievēro pacientiem, kam tiek ordinēts takrolīms un kas iepriekš lietojuši ciklosporīnu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

Pierādīts, ka takrolīms palielina fenitoīna koncentrāciju asinīs.

Tā kā takrolīms var mazināt kontraceptīvo līdzekļu, kam pamatā ir steroīdi, klīrensu, kas var radīt pastiprinātu hormonu ietekmi uz organismu, īpaša uzmanība jāpievērš kontracepcijas metodes izvēlei. Nav pieejams pietiekami informācijas par mijiedarbību starp takrolīmu un statīniem. Pieejamie dati liecina, ka, lietojot vienlaikus ar takrolīmu, statīnu farmakokinētika būtiski nemainās.

Dati par dzīvniekiem liecina, ka takrolīms var iespējami pazemināt fenobarbitāla un antipirīna klīrensu un palielināt to eliminācijas pusperiodu.

#### Cita veida mijiedarbības, kas izraisījušas klīniski nelabvēlīgu ietekmi

Takrolīma vienlaikus lietošana ar zālēm, kam zināma nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme (piemēram, aminoglikozīdiem, žirāzes inhibitoriem, vankomicīnu, kotrimoksazolu, NPL, ganciklovīru vai aciklovīru), var šo ietekmi pastiprināt.

Pastiprināta nefrotoksicitāte novērota pēc amfotericīna B un ibuprofēna vienlaikus lietošanas ar takrolīmu.

Tā kā takrolīma terapija var izraisīt hiperkaliēmiju vai paaugstināt jau esošu hiperkaliēmiju, jāizvairās no liela kālija daudzuma vai kālijsaudzējošu diurētiku (piemēram, amilorīda, triamterēna vai spironolaktona) lietošanas.

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju pret vakcināciju, kas takrolīma terapijas laikā var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas.

#### Saistīšanās ar olbaltumiem

Takrolīms plaši saistās ar plazmas olbaltumiem. Jāņem vērā iespējama mijiedarbība ar zālēm, par kurām zināms, ka tām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumiem (piemēram, NPL, perorāliem antikoagulantiem vai perorāliem pret diabēta līdzekļiem).

## **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Cilvēkiem iegūtie dati liecina, ka zāles var šķērsot placentu. Dati, kas pieejami no orgānu transplantātu recipientiem, neliecina par palielinātas nevēlamas ietekmes uz grūtniecību vai tās iznākumu risku takrolīma lietošanas laikā, salīdzinot ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Pašlaik citi nozīmīgi epidemioloģiskie dati nav pieejami. Ja nepieciešama ārstēšana, takrolīma lietošanu grūtniecēm var apsvērt gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Ja auglis dzemdē ir bijis pakļauts takrolīma ietekmei, ieteicams novērot, vai jaundzimušam nerodas iespējamās takrolīma blakusparādības (īpaši ietekme uz nierēm).

Pastāv priekšlaicīgu dzemdību (< 37. nedēļu), kā arī hiperkaliēmijas risks jaundzimušajam, kas tomēr spontāni normalizējas.

Žurkām un trušiem takrolīms radīja toksisku ietekmi uz embriju un augli, lietojot devas, kam pierādīta toksiska ietekme uz mātes organismu (skatīt apakšpunktu 5.3). Žurkām takrolīms ietekmēja tēviņu auglību (skatīt apakšpunktu 5.3).

#### Zīdīšana

Cilvēkiem iegūtie dati liecina, ka takrolīms izdalās mātes pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, sievietes, kas lieto <(Piešķirtais) nosaukums>, nedrīkst zīdīt bērnu.

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Takrolīms var izraisīt redzes un neiroloģiskus traucējumus. Šī ietekme var pastiprināties, ja <(Piešķirtais) nosaukums> lieto vienlaikus ar alkoholu.

#### **4.9 Nevēlamās blakusparādības**

Imūnsupresīvo līdzekļu blakusparādību profilu bieži ir grūti noteikt sakarā ar pamatslimību un vienlaikus terapiju ar vairākām zālēm.

Daudzas no turpmāk minētām blakusparādībām ir atgriezeniskas un/vai mazinās pēc devas mazināšanas. Noteikts, ka pēc perorālas lietošanas blakusparādības rodas retāk, salīdzinot ar intravenozu terapiju. Blakusparādības norādītas turpmāk dilstošā veidā sastopamības ziņā: ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100, <1/10); retāk (>1/1000, <1/100); reti (>1/10 000, <1/1 000); ļoti reti (<1/10,000, ieskaitot atsevišķus gadījumus).

#### Infekcijas un parazitozes

Tāpat kā tas labi zināms par citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, arī pacientiem, kas saņem takrolīmu, bieži ir palielināts infekciju (vīrusu, bakteriālu, sēnīšu un vienkšūņu) risks. Iepriekš esošu infekciju norise var paasināties. Var rasties gan ģeneralizētas, gan vietējas infekcijas.

#### Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, ir palielināts ļaundabīgu audzēju attīstības risks. Takrolīma terapijas laikā ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, tostarp EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem un ļaundabīgiem ādas audzējiem.

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži: anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija, leukocitoze, patoloģiski sarkano asins šūnu analīžu rezultāti  
retāk: koagulopātijas, patoloģiski asinsreces un asinsteces analīžu rezultāti, pancitopēnija, neitropēnija  
reti: trombotiska trombocitopēniska purpura, hipoprotrombinēmija

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kas saņem takrolīmu, ziņots par alerģiskām un anafilaktoīdām reakcijām (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### Endokrīnās sistēmas traucējumi

reti: hirsutisms

#### Metabolisma un barošanās traucējumi

ļoti bieži: hiperglikēmija, cukura diabēts, hiperkaliēmija  
bieži: hipomagnēmija, hipofosfatēmija, hipokaliēmija, hipokalciēmija, hiponatriēmija, hipervolēmija, hiperurikēmija, samazināta ēstgriba, anoreksija, metaboliskā acidoze, hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija, hipertriglicerīdēmija, citas elektrolītu novirzes  
retāk: dehidratācija, hipoproteinēmija, hiperfosfatēmija, hipoglikēmija

### Psihiskie traucējumi

ļoti bieži: bezmiegs

bieži: trauksmes simptomi, apjukums un dezorientācija, depresija, nomākts garstāvoklis, garstāvokļa svārstības un traucējumi, murgi, halucinācijas, psihiski traucējumi

retāk: psihotiski traucējumi

### Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: trīce, galvassāpes

bieži: krampji, samaņas traucējumi, parestēzijas un dizestēzijas, perifēras neiropātijas, reibonis, rakstīšanas traucējumi, nervu sistēmas traucējumi

retāk: koma, asiņošana centrālā nervu sistēmā un cerebrovaskulāri traucējumi, paralīze un parēze, encefalopātija, runas un valodas traucējumi, amnēzija

reti: hipertonijs

ļoti reti: miastēnija

### Acu slimības

Bieži: neskaidra redze, fotofobija, acu patoloģijas

Retāk: katarakta

Reti: aklums

### Ausu un labirinta traucējumi

bieži: troksnis ausīs

retāk: pavājināta dzirde

reti: neirosensors kurlums

ļoti reti: dzirdes traucējumi

### Sirds funkcijas traucējumi

bieži: išēmiski koronārās artērijas traucējumi, tahikardija

retāk: kambaru aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās, sirds mazspēja, kardiomiopātijas, kambaru hipertrofija, supraventrikulāras aritmijas, sirdsklauves, patoloģiska EKG atrade, patoloģiskas sirdsdarbības ātruma un pulsa pārmaiņas

reti: perikarda izsvīdums

ļoti reti: patoloģiska ehokardiogrāfiskā aina

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: hipertensija

bieži: asiņošana, trombemboliski un išēmiski traucējumi, perifēro asinsvadu traucējumi, vaskulāri hipotensīvi traucējumi

retāk: infarkts, ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze, šoks

### Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

bieži: dispnoja, parenhimālas plaušu slimības, pleiras izsvīdums, faringīts, klepus, aizlikts deguns un iekaisums

retāk: elpošanas mazspēja, elpceļu slimības, bronhiālā astma

reti: akūts respiratorā distresa sindroms

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži: caureja, slikta dūša

bieži: kuņģa-zarnu trakta iekaisuma slimības, kuņģa-zarnu trakta čūlas un perforācija, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, stomatīts un čūlas, sacīts, vemšana, kuņģa-zarnu trakta un vēdera sāpes, dispepsijas pazīmes un simptomi, aizcietējums, meteorisms, vēdera uzpūšanās, mīksti izkārnījumi, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes un simptomi

retāk: paralītisks ileuss, peritonīts, akūts un hronisks pankreatīts, palielināts amilāzes līmenis asinīs, gastroezofagālā atvīļņa slimība, kuņģa iztukšošanās traucējumi

reti: parciālās ileuss, aizkuņģa dziedzera pseidocista

#### Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

bieži: aknu enzīmu un funkciju patoloģiskas pārmaiņas, holestāze un dzelte, hepatocelulārs bojājums un hepatīts, holangīts  
reti: aknu artērijas tromboze, venookluzīva aknu slimība  
ļoti reti: aknu mazspēja, žultsvada stenoze

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

bieži: nieze, izsitumi, alopēcija, pinnes, pastiprināta svīšana  
retāk: dermatīts, fotosensitivitāte  
reti: toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms)  
ļoti reti: Stīvensa-Džonsona sindroms

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

bieži: artralģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā  
retāk: locītavu bojājumi

#### Nieru un urīnceļu traucējumi

ļoti bieži: nieru darbības traucējumi  
bieži: nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja, oligūrija, nieru kanāliņu nekroze, toksiska nefropātija, urīna patoloģiskas pārmaiņas, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi  
retāk: anūrija, hemolītiski urēmiskais sindroms  
ļoti reti: nefropātija, hemorāģisks cistīts

#### Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

retāk: dismenoreja un dzemdes asiņošana

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

bieži: astēniski traucējumi, drudzis, tūska, sāpes un nepatīkama sajūta, palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, palielināta ķermeņa masa, ķermeņa temperatūras uztveres traucējumi  
retāk: vairāku orgānu mazspēja, gripai līdzīga slimība, temperatūras nepanesamība, spiediena sajūta krūtīs, uzbudinājuma sajūta, slikta pašsajūta, palielināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa  
reti: slāpes, krišana, saspringuma sajūta krūtīs, samazinātas kustību spējas, čūla  
ļoti reti: palielināts taukaudu daudzums

#### Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām

bieži: primāra transplantāta disfunkcija

### **4.9 Pārdozēšana**

Nav lielas pieredzes par pārdozēšanu. Ziņots par vairākiem nejaušas pārdozēšanas gadījumiem; simptomu vidū bija trīce, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcijas, nātrene, letarģija, palielināta atlieku slāpekļa koncentrācija asinīs un palielināta kreatinīna koncentrācija serumā, kā arī alanīna aminotransferāzes koncentrācijas palielināšanās.

Nav pieejams specifisks antidots <(Piešķirtais) nosaukums> terapijai. Ja rodas pārdozēšana, jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska terapija.

Ņemot vērā tā lielo molekulārmasu, vājo šķīdību ūdenī un plašo saistīšanos ar eritrocītiem un plazmas olbaltumiem, tiek uzskatīts, ka takrolīms netiek izvadīts ar dialīzi. Atsevišķiem pacientiem ar ļoti augstu zāļu koncentrāciju plazmā hemofiltrācija vai diafiltrācija bija efektīva toksiskās koncentrācijas mazināšanai. Perorālas saindēšanās gadījumā var palīdzēt kuņģa skalošana un/vai adsorbentu (piemēram, aktivētās ogles) lietošana, ja tos lieto neilgi pēc pārdozēšanas.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: makrolīdu grupas imūnsupresants, ATĶ kods: L04A A05

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskās īpašības

Molekulārā līmenī takrolīma darbība tiek mediēta, saistoties ar citosolisku olbaltumu (FKBP12), kas ir atbildīgs par intracelulāru zāļu uzkrāšanos. FKBP12-takrolīma komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineīnu un inhibē to, radot kalcija atkarīgu T šūnu signālu pārvades inhibīciju, tādējādi traucējot limfocītu gēnu kompleksa transkripciju.

Takrolīms ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte gan *in vitro* gan *in vivo* eksperimentos.

It īpaši takrolīms inhibē citotoksisku limfocītu veidošanos, kas ir visvairāk atbildīgi par transplantāta tremi. Takrolīms nomāc T šūnu aktivēšanu un T līdzētājšūnu atkarīgu B šūnu proliferāciju, kā arī limfocītu (piemēram, interleikīnu-2, -3, un gamma-interferona) veidošanos un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

#### Rezultāti, kas iegūti no publicētiem datiem par citu primāru orgānu transplantāciju

<(Piešķirtais) nosaukums> bija iekļauts apstiprinātā terapijā par primāru imūnsupresīvu līdzekli pēc aizkuņģa dziedzera, plaušu un zarnu transplantācijas. Prospektīvos publicētos pētījumos takrolīms tika pētīts par primāru imūnsupresantu aptuveni 175 pacientiem pēc plaušu, 475 pacientiem pēc aizkuņģa dziedzera un 630 pacientiem pēc zarnu transplantācijas. Kopumā šajos publicētajos pētījumos takrolīma lietošanas drošība bija līdzīga tai, kāda tika novērota lielos pētījumos, kur takrolīms tika lietots primārai terapijai pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas. Lielāko pētījumu rezultāti par efektivitāti katras indikācijas gadījumā apkopoti turpmāk.

#### Plaušu transplantācija

Nesen veikta daudzcentru pētījuma starpposma analīzē izvērtēja 110 pacientus, kas tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu takrolīmu vai ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,01 – 0,03 mg/kg devu dienā un perorāli takrolīmu lietoja ar 0,05 – 0,3 mg/kg devu dienā. Pirmā gada laikā pēc transplantācijas novēroja mazāku akūtas tremes epizožu rašanos takrolīmam, salīdzinot ar ciklosporīnu ārstētiem pacientiem (11,5% pret 22,6%) un mazāku hroniskas tremes, obliterējoša bronhiolīta sindroma (2,86% pret 8,57%) sastopamību. Izdzīvošana vienu gadu pēc transplantācijas takrolīma grupā bija 80,8% un 83% ciklosporīna grupā (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Citā randomizētā pētījumā tika iekļauti 66 pacienti, kas lietoja takrolīmu, un 67 pacienti, kas lietoja ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,025 mg/kg devu dienā un perorāli takrolīmu lietoja ar 0,15 mg/kg devu dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 10 – 20 ng/ml. Izdzīvošana vienu gadu pēc transplantācijas bija 83% takrolīma grupā un 71% ciklosporīna grupā, izdzīvošana 2 gadus pēc transplantācijas bija attiecīgi 76% un 66%. Akūtas tremes epizodes uz 100 pacientu dienām bija skaitliski mazāk takrolīma grupā (0,85 epizodes), salīdzinot ar ciklosporīna grupu (1,09 epizodes). Obliteratīvs bronhiolīts radās 21,7% pacientu takrolīma grupā, salīdzinot ar 38,0% pacientu ciklosporīna grupā (p = 0,025). Ievērojami lielākam skaitam ar ciklosporīnu ārstēto pacientu (n = 13) bija nepieciešams mainīt terapiju uz takrolīmu nekā ar takrolīmu ārstētiem pacientiem uz ciklosporīnu (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Papildus divu centru pētījumā 26 pacienti tika randomizēti takrolīma grupā un 24 pacienti ciklosporīna grupā. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā ar 0,05 mg/kg devu dienā un perorāli takrolīmu lietoja ar 0,1- 0,3 mg/kg devu dienā, turpmāk palielinot devu līdz mērķa minimālai koncentrācijai 12 – 15 ng/ml. Izdzīvošana vienu gadu pēc transplantācijas bija 73,1% takrolīma grupā un 79,2% ciklosporīna grupā. Izvairīšanās no akūtas tremes bija labāka takrolīma grupā 6 mēnešus (57,7% pret 45,8%) un 1 gadu pēc plaušu transplantācijas (50% pret 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Trīs pētījumi liecināja par līdzīgu dzīvildzi. Akūtas tremes sastopamība bija skaitliski mazāka, lietojot takrolīmu visos trīs pētījumos un vienā no pētījumiem novērota izteikti mazāka obliteratīva bronhiolīta sindroma sastopamība, lietojot takrolīmu.

### Aizkuņģa dziedzera transplantācija

Dauzcentru pētījumā piedalījās 205 pacienti, kam tika vienlaicīgi veikta aizkuņģa dziedzera un nieru transplantācija, kas tika randomizēti takrolīma (n=103) vai ciklosporīna (n=102) terapijai. Sākotnējā perorālā protokolā norādītā takrolīma deva bija 0,2 mg/kg dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 8 – 15 ng/ml līdz 5. dienai un 5 – 10 ng/ml pēc 6. mēneša. Izdzīvošana 1 gadu pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas bija stipri pārkāpta takrolīmam: 91,3% pret 74,5% ciklosporīnam ( $p < 0,0005$ ), bet izdzīvošana pēc nieru transplantācijas bija līdzīga abās grupās. Kopumā 34 pacientiem terapija tika mainīta no ciklosporīna uz takrolīmu, bet tikai 6 takrolīma terapijas pacientiem bija nepieciešama alternatīva terapija (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### Zarnu transplantācija

No viena klīniskā centra publicētā klīniskā pieredze par takrolīma lietošanu primārai terapijai pēc zarnu transplantācijas liecināja, ka aktuāra izdzīvošana 155 pacientiem (ar 65 zarnu, 75 aknu un zarnu, un 25 multiviscerāliem transplantātiem), kas saņēma takrolīmu un prednizonu, bija 75% pēc 1 gada, 54% pēc 5 gadiem, un 42% pēc 10 gadiem. Sākotnējos gados takrolīma perorālā sākumdeva bija 0,3 mg/kg dienā. Rezultāti nepārtraukti uzlabojās, palielinoties pieredzei ilgāk par 11 gadu kursu. Jaunievdumu dažādība, piemēram, tehnika agrīnas Epstein-Barr (EBV) un CMV infekciju noteikšanai, kaulu smadzeņu pārstādīšana, interleikīna-2 antagonista daklizumaba papildus lietošana, zemākas sākotnējās takrolīma devas ar minimālo mērķa koncentrāciju 10 – 15 ng/ml, un visjaunākais – allotransplantāta iradiācija, tika uzskatīti par faktoriem, kas laika gaitā uzlaboja rezultātus šai indikācijai (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Cilvēkiem pierādīts, ka takrolīms uzsūcas viscaur kuņģa-zarnu traktā

Takrolīma maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) asinīs tiek sasniegta aptuveni 1 – 3 stundu laikā. Dažiem pacientiem novērots, ka zāles uzsūcas nepārtraukti ilgstošā laika periodā, kas liecina par relatīvi lēzenu absorbcijas līkni. Vidējā bioloģiskā pieejamība pēc takrolīma perorālas lietošanas ir 20 – 25% robežās. Pēc perorālas lietošanas (0,30 mg/kg dienā) pacientiem pēc aknu transplantācijas, <(Piešķirtais) nosaukums> līdzsvara koncentrācija vairumam pacientu tika sasniegta 3 dienu laikā.

Veselām personām <(Piešķirtais) nosaukums> 0,5 mg, <(Piešķirtais) nosaukums> 1 mg and <(Piešķirtais) nosaukums> 5 mg cietām kapsulām pierādīta bioloģiska ekvivalence, ja lieto ekvivalentu devu.

Takrolīma uzsūkšanās ātrums un apjoms vislielākais ir tukšā dūšā. Uztura klātbūtne mazina gan takrolīma uzsūkšanās ātrumu, gan apjomu. Šī ietekme visizteiktākā ir pēc maltītes ar augstu tauku saturu. Maltītes ar augstu ogļhidrātu saturu ietekme ir mazāk izteikta.

Pacientiem ar aknu transplantātu un stabilu stāvokli <(Piešķirtais) nosaukums> bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas mazinājās, ja to lietoja pēc ēdienreizes ar mērenu tauku saturu (34% kaloriju). Tika pierādīta AUC (27%) un  $C_{max}$  (50%) mazināšanās,  $t_{max}$  (173%) palielināšanās asinīs.

Pētījumā ar stabila nieru transplantāta pacientiem, kam {(Piešķirtais) nosaukums} lietoja tūlīt pēc standarta kontinentālām brokastīm, ietekme uz perorālo biopieejamību bija mazāk izteikta. Tika pierādīta AUC (2 – 12%) un  $C_{max}$  (15 - 38%) mazināšanās,  $t_{max}$  (38 - 80%) palielināšanās asinīs. Žults izdalīšanās neietekmē {(Piešķirtais) nosaukums} uzsūkšanos.

Pastāv stipra korelācija starp AUC un minimālo koncentrāciju asinīs līdzsvara stāvoklī. Tādēļ minimālās koncentrācijas novērošana asinīs nodrošina labu sistēmiskas ietekmes vērtējumu.

### Izkliede un eliminācija

Cilvēkam takrolīma izkliede pēc intravenozas infūzijas var tikt raksturota par divfāzisku.

Sistēmiskā asinsritē takrolīms spēcīgi saistās ar eritrocītiem, radot asiņu/plazmas koncentrācijas izklijes attiecību apmēram 20:1. Plazmā zāles ir lielā mērā (>98,8%) saistītas ar plazmas olbaltumiem, galvenokārt seruma albumīnu un  $\alpha$ -1 skābo glikoproteīnu.

Takrolīms plaši izplatās organismā. Izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī atbilstoši koncentrācijai plazmā ir aptuveni 1300 l (veselām personām). Attiecīgie dati atbilstoši asinīm bija vidēji 47,6 l. Takrolīms ir zāles ar mazu klirensu. Veselām personām vidējais kopējais organisma klirens (TBC), ko aprēķina no asiņu koncentrācijas, bija 2,25 l/h. Pieaugušiem pacientiem ar aknu, nieru un sirds transplantātu, tika novērotas attiecīgi 4,1 l/h, 6,7 l/h un 3,9 l/h vērtības. Bērniem pēc aknu

transplantācijas TBC bija aptuveni divreiz lielāks nekā pieaugušiem ar aknu transplantātu. Tiek uzskatīts, ka tādi faktori, kā piemēram, zems hematokrīts un olbaltuma koncentrācija, kas rada palielinātu nesaistīto zāļu frakciju, vai kortikosteroīdu inducēts pastiprināts metabolisms, rada lielāku klīrensu pēc transplantācijas.

Takrolīma eliminācijas pusperiods ir ilgs un variabls. Veselām personām vidējais eliminācijas pusperiods no asinīm ir aptuveni 43 stundas. Pieaugušiem un bērniem pēc aknu transplantācijas tas bija attiecīgi vidēji 11,7 un 12,4 stundas, salīdzinot ar 15,6 stundām pieaugušiem pacientiem pēc nieru transplantācijas. Palielināts klīrenss nodrošina īsāku eliminācijas pusperiodu, ko novēro transplantāta recipientiem.

#### Metabolisms un bioloģiskā transformācija

Takrolīms tiek plaši metabolizēts aknās, galvenokārt ar citohroma P450-3A4 starpniecību. Takrolīms tiek nozīmīgi metabolizēts arī zarnu sienā. Konstatēti vairāki metabolīti. Tikai vienam no tiem *in vitro* pierādīta imunitāti nomācoša iedarbība, līdzīga kā takrolīmam. Citiem metabolītiem piemīt tikai vāja imunitāti nomācoša aktivitāte, vai tā vispār nepiemīt. Sistēmiskā asinsritē konstatējams tikai viens no neaktīviem metabolītiem zemā koncentrācijā. Tādēļ metabolīti nepastiprina takrolīma farmakoloģisko aktivitāti.

#### Izdalīšanās

Pēc intravenozas un perorālas ar  $^{14}\text{C}$  iezīmēta takrolīma lietošanas, lielākā radioaktīvās vielas daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Aptuveni 2% radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu. Mazāk par 1% nepārmainīta takrolīma tika noteikts urīnā un izkārnījumos, kas liecina, ka takrolīms tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms eliminācijas: žults ir galvenais eliminācijas ceļš.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Žurkām un paviāniem tika noteikts, ka galvenie takrolīma toksiskās ietekmes mērķa orgāni ir nieres un aizkuņģa dziedzeris. Žurkāmnovēroja toksisku ietekmi uz acīm un nervu sistēmu.

Trušiem pēc takrolīma intravenozas ievadīšanas novēroja atgriezenisku kardiotoksisku ietekmi.

Toksisku ietekmi uz embriju un augli novēroja žurkām un trušiem un to izraisīja tikai devas, kas izraisīja arī nozīmīgu toksicitāti mātiņai. Žurkām toksiskas devas pavājināja mātiņu reproduktīvo funkciju, tostarp dzemdības un pēcnācējiem konstatēja samazinātu dzimšanas svaru, dzīvīgumu un augšanu.

Žurkām novēroja takrolīma negatīvu ietekmi uz tēviņu auglību samazināta spermatozoīdu skaita un kustīguma veidā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.2 Palīgvielu saraksts**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.2 Nesaderība**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.5 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

[Aizpilda nacionāli]

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

*[Aizpilda nacionāli]*

**6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.**

*[Aizpilda nacionāli]*

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA PAKA 0,5 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 0,5 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

*[Aizpilda nacionāli]*

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA**

**PIEMĒROJAMS)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

*[Aizpilda nacionāli]*

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

*[Aizpilda nacionāli]*

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*[Aizpilda nacionāli]*

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**ALUMĪNIJA BLISTERIS 0,5 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 0,5 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**  
**ALUMĪNIJA APVALKS 0,5 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 0,5 mg cietās kapsulas  
*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*  
Takrolīma  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Iekšķīgai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA PAKA 1 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 1 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

*[Aizpilda nacionāli]*

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA**

**PIEMĒROJAMS)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

*[Aizpilda nacionāli]*

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

*[Aizpilda nacionāli]*

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*[Aizpilda nacionāli]*

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**ALUMĪNIJA BLISTERIS 1 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 1 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**  
**ALUMĪNIJA APVALKS 1 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 1 mg cietās kapsulas  
*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*  
Takrolīma  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Iekšķīgai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA PAKA 5 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

*[Aizpilda nacionāli]*

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA**

**PIEMĒROJAMS)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

*[Aizpilda nacionāli]*

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

*[Aizpilda nacionāli]*

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*[Aizpilda nacionāli]*

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**ALUMĪNIJA BLISTERIS 5 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg cietās kapsulas

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**  
**ALUMĪNIJA APVALKS 5 mg KAPSULAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg cietās kapsulas  
*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*  
Takrolīma  
Iekšķīgai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Iekšķīgai lietošanai

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der.līdz: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA PAKA 5 mg/ml KONCENTRĀTS INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*  
Takrolīma

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz: {MM/GGGG}  
Pēc atšķaidīšanas: *[Aizpilda nacionāli]*

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

*[Aizpilda nacionāli]*

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI**

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

*[Aizpilda nacionāli]*

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija: {numurs}

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

*[Aizpilda nacionāli]*

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*[Aizpilda nacionāli]*

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
AMPULAS UZLĪME 5 mg/ml KONCENTRĀTS INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*  
Takrolīma  
Intravenozai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS METODE**

Intravenozai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP: {MM/GGGG}

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.: {numurs}

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

*[Aizpilda nacionāli]*

**6. CITA**

*[Aizpilda nacionāli]*

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 0.5 mg cietās kapsulas**

**Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 1 mg cietās kapsulas**

**Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg cietās kapsulas**

**[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]**

Takrolīms (*tacrolimus*)

### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir {(Piešķirtais) nosaukums} un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas
3. Kā lietot {(Piešķirtais) nosaukums}
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {(Piešķirtais) nosaukums}
6. Sīkāka informācija

## **1. KAS IR {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

<(Piešķirtais) nosaukums> pieder pie zāļu grupas, ko sauc par imūnsupresantiem. Pēc tam, kad Jums ir transplantēts kāds orgāns (piemēram, aknas, niere vai sirds), Jūsu organisma imūnā sistēma jauno orgānu mēģinās atgrūst. <(Piešķirtais) nosaukums> lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūnsistēmas atbildes reakciju, kā rezultātā Jūsu organisms pieņem transplantēto orgānu.

<(Piešķirtais) nosaukums> bieži lieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras arī nomāc imūnsistēmas darbību.

<(Piešķirtais) nosaukums> Jums var ievadīt arī lai pārtrauktu transplantēto aknu, nieres, sirds vai cita orgāna atgrūšanu gadījumos, kad jebkāda veida agrāk veikta terapija, ko esat saņēmis, pēc transplantācijas nav spējusi kontrolēt šādu imūnsistēmas reakciju.

## **2. PIRMS {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} LIETOŠANAS**

### **Nelietojiet <(Piešķirtais) nosaukums> šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret takrolīmu vai kādu citu <(Piešķirtais) nosaukums> sastāvdaļu.
- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret kādu antibiotiku, kas pieder pie makrolīdu antibiotiku grupas.

### **Īpaša piesardzība, lietojot <(Piešķirtais) nosaukums>, nepieciešama šādos gadījumos:**

- Jums <(Piešķirtais) nosaukums> būs jālieto katru dienu, kamēr Jums nepieciešama imunitātes nomākšana, lai novērstu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu. Jums regulāri jāsažinās ar savu ārstu.
- <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā Jūsu ārstam periodiski var būt nepieciešams izdarīt daudzas analīzes (tostarp arī asins, urīna, sirds darbības, redzes un neiroloģiskās analīzes). Tas ir

- pavisam normāli un palīdz ārstam noteikt Jums vispiemērotāko {(Piešķirtais) nosaukums} devas lielumu.
- Izvairieties lietot jebkādas augu valsts produktus t.sk. divšķautņu asinszāli (*Hypericum Perforatum*), jo tas varētu samazināt {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas efektivitāti un uzsūkšanos.
  - Ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai ir bijusi slimība, kas var ietekmēt Jūsu aknas, pastāstiet par to savam ārstam – tam var būt nozīme, nosakot Jums nepieciešamo {(Piešķirtais) nosaukums} devas lielumu.
  - Ja Jums ir caureja, kas ilgst vairāk kā dienu, pastāstiet par to savam ārstam – ir iespējams, ka Jums var būt nepieciešams koriģēt {(Piešķirtais) nosaukums} devu.
  - No ļaundabīgu ādas izmaiņu riska viedokļa un lai ierobežotu Jūsu apstarojumu ar saules gaismu un ultravioleto starojumu imūnās sistēmas darbību nomācošas terapijas laikā, Jums ir jāvalkā piemērots aizsargājošs apģērbs vai jālieto saulesargs ar augstu aizsardzības faktoru pret saules stariem.
  - Ja Jums ir nepieciešama jebkāda veida vakcinācija, lūdzu, vispirms par to informējiet savu ārstu. Ārsts Jūs informēs par labāko rīcības veidu.

### **Citu zāļu lietošana:**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes un augu izcelsmes zāles.

<(Piešķirtais) nosaukums> koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, ko lietojat, savukārt citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt <(Piešķirtais) nosaukums> lietošana. Tādēļ var būt nepieciešams palielināt vai samazināt <(Piešķirtais) nosaukums> devu. Īpaši nozīmīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis zāles ar tālāk minētajām aktīvajām vielām:

- pretsēnīšu zāles un antibiotiskos preparātus, jo īpaši tos, kurus sauc par makrolīdu antibiotikām un lieto infekciju ārstēšanai, kā ketokonazolu, flukonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klotrimazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu un rifampicīnu;
- HIV proteāzes inhibitorus, kā ritonaviru;
- pretčūlas zāles omeprazolu;
- hormonu preparātus ar etinilestradiolu (piemēram, perorāli lietojamās kontracepcijas līdzekļus) vai danazolu;
- zāles, kas paredzētas augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai, kā nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazēmu un verapamilu;
- zāles, kuras pazīstamas kā “statīni”, ko lieto pret paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu daudzumu;
- pretepilepsijas zāles fenitoīnu vai fenobarbitālu;
- kortikosteroīdus prednizolonu un metilprednizolonu;
- antidepresantu nafazodonu;
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus.

<(Piešķirtais) nosaukums> nav atļauts lietot kopā ar ciklosporīnu grupas preparātiem.

Jūsu ārstam ir jāzina arī tas, vai <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā lietojat kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kālija jonus aizturošos diurētiskos preparātus (kā amilorīdu, triamtarēnu vai spironolaktonu), noteiktas pretsāpju zāles (tā sauktos NPL grupas preparātus, kā ibuprofēnu), antikoagulantus vai perorāli lietojamās pret diabēta preparātus.

Vienlaicīgi ar <(Piešķirtais) nosaukums> lietojot ibuprofēnu, amfotericīnu B vai pretvīrusu preparātus (kā aciklovīru), var saasināties nieru vai nervu sistēmas patoloģijas.

### **{(Piešķirtais) nosaukums} lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem**

Lietojiet <(Piešķirtais) nosaukums> tukšā dūšā, 1 stundu pirms ēšanas vai 2 līdz 3 stundas pēc ēšanas. <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā jāizvairās ēst greipfrūtus un dzert greipfrūtu sulu.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Ja plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība, pirms jebkādu zāļu lietošanas jādūdz padoms savam ārstam vai farmaceitam.

<(Piešķirtais) nosaukums> izdalās ar mātes pienu, tādēļ <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā zīdīt nav atļauts.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat reiboju vai esat miegains, vai arī Jums ir neskaidra redze pēc <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas. Šīs reakcija visbiežāk novēro, ja <(Piešķirtais) nosaukums> lieto vienlaikus ar alkoholu.

## **3. KĀ LIETOT <(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS>**

Vienmēr lietojiet <(Piešķirtais) nosaukums> tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums transplantētā orgāna atgrūšanas profilaksei nepieciešamo sākuma devu noteiks ārsts, aprēķinam izmantojot Jūsu ķermeņa masu. Parasti sākuma devas tūlīt pēc transplantācijas būs robežās  
no 0,75 līdz 0,30 mg/ kg ķermeņa masas dienā,

atkarīgi no transplantētā orgāna.

Jums nepieciešamās preparāta devas lielums ir atkarīgs no Jūsu vispārējā stāvokļa un tā, kādas imūnās sistēmas darbību nomācošas zāles vēl lietojat. Lai noteiktu pareizo preparāta devas lielumu un periodiski to koriģētu, Jūsu ārstam būs regulāri jāveic Jums asins analīzes. Pēc Jūsu stāvokļa stabilizēšanās ārsts parasti samazinās <(Piešķirtais) nosaukums> devu. Ārsts Jums pateiks precīzi, cik kapsulas un cik bieži lietot.

<(Piešķirtais) nosaukums> lieto perorāli divreiz dienā, parasti no rīta un vakarā. Kapsula jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Nelietojiet iekšķīgi folija iepakojumā esošo mitruma uzsūcēju.

### **Ja esat lietojis <(Piešķirtais) nosaukums> vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz <(Piešķirtais) nosaukums>, nekavējoties griezieties pie ārsta vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

### **Ja esat aizmirsis lietot <(Piešķirtais) nosaukums>**

Nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu izlaistās devas.

Ja esat aizmirsis ieņemt <(Piešķirtais) nosaukums> kapsulas, nogaidiet līdz nākamās devas ieņemšanas laikam un turpiniet terapiju kā iepriekš.

### **Ja Jūs pārtraucat lietot <(Piešķirtais) nosaukums>**

<(Piešķirtais) nosaukums> terapijas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Bez ārsta ieteikuma terapiju nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, <(Piešķirtais) nosaukums> var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības ir sistematizētas šādi:

Ļoti biežas blakusparādības: novēro vairāk nekā vienam no 10 pacientiem.



Biežas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 10 pacientiem, bet vairāk nekā vienam no 100 pacientiem.

Retākas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 100 pacientiem, bet vairāk nekā vienam no 1000 pacientiem.

Retas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 1000 pacientiem, bet vairāk nekā vienam no 10000 pacientu.

Ļoti retas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 10000 pacientu.

Lai pārtrauktu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu, <(Piešķirtais) nosaukums> vājina Jūsu organisma aizsardzības mehānismus. Rezultātā <(Piešķirtais) nosaukums> lietošanas laikā Jūsu organisms vairs tik labi nespēj apkarot infekcijas un Jums pieaug infekciju iespēja.

Ir aprakstītas smagas blakusparādības, tostarp arī alerģija un anafilaktiskas reakcijas. Pēc {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas ir aprakstīti labdabīgi un ļaundabīgi audzēji, ko izraisījis imūnās sistēmas darbības nomākums.

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži: samazināts asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto) daudzums, palielināts balto asins šūnu daudzums, sarkano asins šūnu skaita izmaiņas  
retāk: asins recēšanas izmaiņas, samazināts visu veidu asins šūnu daudzums  
reti: asins recekļu izraisīti nelieli asinsizplūdumiņ ādā

#### Metabolisma un barošanās traucējumi

ļoti bieži: palielināta cukura koncentrācija asinīs, cukura diabēts, palielināta kālija koncentrācija asinīs  
bieži: samazināta magnija, fosfātu, kālija, kalcija un nātrija koncentrācija asinīs, pārslodze ar šķidrumu, paaugstināta urīnskābes vai lipīdu koncentrācija asinīs, pavājināta ēstgriba, paaugstināts asins skābums, citas sāļu koncentrācijas izmaiņas asinīs  
retāk: dehidratācija, samazināta proteīnu vai cukura koncentrācija asinīs, palielināta fosfātu koncentrācija asinīs

#### Psihiskie traucējumi

ļoti bieži: traucēts miegs  
bieži: trauksmes simptomi, apjukums un orientācijas traucējumi, depresija, noskaņojuma maiņas, murgi naktīs, halucinācijas, garīga rakstura traucējumi

#### Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: trīce, galvassāpes  
bieži: krampji, traucēta apziņa, durstoša parestēzija un nejutīgums (dažkārt sāpīgs) plaukstās un pēdās, reibonis, apgrūtināta spēja rakstīt, nervu sistēmas patoloģijas  
retāk: koma, asiņošana smadzenēs, trieka, paralīze, smadzeņu patoloģijas, runas un valodas patoloģijas, traucēta atmiņa  
reti: palielināts muskuļu stīvums  
ļoti reti: muskuļu vājums

#### Acu slimības

bieži: neskaidra redze, paaugstināta jutība pret gaismu, acu patoloģijas  
retāk: acs lēcas apduļķojums  
reti: aklums

#### Ausu bojājumi

bieži: zvanīšana ausīs  
retāk: traucēta dzirde  
reti: kurlums

### Sirds funkcijas traucējumi

bieži:	samazināta asins plūsma sirds asinsvados, paātrināta sirds darbība
retāk:	neregulāra sirds darbība, sirds apstāšanās, samazināta sirds veikspēja, sirds muskuļa patoloģijas, sirds muskuļa palielināšanās, spēcīgāka sirds darbība, EKG patoloģijas, sirds darbības ātruma un pulsa patoloģijas
reti:	šķidruma uzkrāšanās ap sirdi
ļoti reti:	patoloģisko ehokardiogrāfiskās izmeklēšanas dati

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži:	paaugstināts asinsspiediens
bieži:	asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostojums, pazemināts asinsspiediens
retāk:	asins trombi ekstremitāšu vēnās, šoks

### Respiratorās slimības

bieži:	elpas trūkums, plaušu audu izmaiņas, šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi
retāk:	apgrūtināta elpošana, elpceļu patoloģijas, astma
reti:	akūts elpas trūkums

### Kuņģa – zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži:	caureja, slikta dūša
bieži:	iekaisumi vai čūlas, kas izraisa vēdera sāpes vai caureju, kuņģa asiņošana, iekaisumi vai čūlas mutē, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, vemšana, vēdera sāpes, gremošanas traucējumi, aizcietējums, gāzu uzkrāšanās, vēdera uzpūšanās, mīksti izkārnījumi, kuņģa darbības traucējumi
retāk:	zarnu aizsprostojums, enzīma amilāzes koncentrācijas pieaugums asinīs, kuņģa satura atvilkšana mutē, kavēta kuņģa iztukšošana
reti:	cistu veidošanās aizkuņģa dziedzerī

### Aknu un žultspūšļa traucējumi

bieži:	aknu darbības un aknu enzīmu koncentrācijas izmaiņas, aknu patoloģiju izraisīta ādas dzelte, aknu audu bojājumi un aknu iekaisums
reti:	patoloģiska asins plūsma aknās
ļoti reti:	aknu mazspēja, žultsvada sašaurināšanās

### Ādas bojājumi

bieži:	nieze, izsitumi, matu izkrišana, pinnes, pastiprināta svīšana
retāk:	dermatīts, dedzināšanas sajūta, atrodies saules gaismā
reti:	smagas bullas uz ādas, mutē, acīs un uz dzimumorgāniem, pastiprināta apmatojuma augšana

### Kaulu un locītavu bojājumi

bieži:	locītavu, ekstremitāšu vai muguras sāpes, muskuļu krampji
retāk:	locītavu patoloģijas

### Nieru, urīnceļu un dzimumorgānu traucējumi

ļoti bieži:	nieru patoloģijas
bieži:	nepietiekama nieru darbība, samazināta urīna sekrēcija, traucēta vai sāpīga urinācija
retāk:	nespēja urinēt, sāpīgas mēnešreizes un patoloģiska menstruālā asiņošana
ļoti reti:	sāpīga urinācija ar asiņainu urīnu

### Vispārēji traucējumi

bieži:	vispārējs vājums, drudzis, šķidruma uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforta sajūta, paaugstināta enzīma sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs, ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa temperatūras traucējumu sajūta
--------	---

retāk:	dažu orgānu mazspēja, gripai līdzīgs stāvoklis, paaugstināts jutīgums pret karstumu un aukstumu, spiediena sajūta krūšu kurvī, nervozitāte vai patoloģiskas sajūtas, paaugstināta enzīma laktāta dehidrogenāzes koncentrācija asinīs, ķermeņa masas zudums
reti:	slāpes, krišana, spiediena sajūta krūšu kurvī, samazināts kustīgums, čūlas
ļoti reti:	taukaudu daudzuma pieaugums

#### Transplantētā orgāna darbības traucējumi

bieži: transplantētā orgāna funkcijas nepietiekamība

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

## 5. KĀ UZGLABĀT {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS}

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot {(Piešķirtais) nosaukums} pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc {saīsinājums, ko lieto derīguma termiņam [*Aizpilda nacionāli*]}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

[*Aizpilda nacionāli*]

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko {(Piešķirtais) nosaukums} satur

- Aktīvā viela ir takrolīms (*tacrolimus*).
- Citas sastāvdaļas ir: [*Aizpilda nacionāli*]

### {(Piešķirtais) nosaukums} ārējais izskats un iepakojums:

[*Aizpilda nacionāli*]

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[*Aizpilda nacionāli*]

**Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:**

#### Prograf:

Austrija, Kipra, Čehijas Republika, Dānija, Somija, Francija, Vācija, Grieķija, Ungārija, Īrija, Itālija, Norvēģija, Polija, Portugāle, Slovākijas Republika, Slovēnija, Spānija, Zviedrija, Lielbritānija.

#### Prograft:

Beļģija, Luksemburga, Nīderlande.

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

### Prograf un associated names (Skatīt pielikumu I) 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

*[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]*

Takrolīma (*tacrolimus*)

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir {(Piešķirtais) nosaukums} un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas
3. Kā lietot {(Piešķirtais) nosaukums}
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {(Piešķirtais) nosaukums}
6. Sīkāka informācija

### **1. KAS IR {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO**

{(Piešķirtais) nosaukums} pieder pie zāļu grupas, ko sauc par imūnsupresantiem. Pēc tam, kad Jums ir transplantēts kāds orgāns (piemēram, aknas, niere vai sirds), Jūsu organisma imūnā sistēma jauno orgānu mēģinās atgrūst. {(Piešķirtais) nosaukums} lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūnsistēmas atbildes reakciju, kā rezultātā Jūsu organisms pieņem transplantēto orgānu.

{(Piešķirtais) nosaukums} bieži lieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras arī nomāc imūnsistēmas darbību.

{(Piešķirtais) nosaukums} Jums var ievadīt arī lai pārtrauktu transplantēto aknu, nieres, sirds vai cita orgāna atgrūšanu gadījumos, kad jebkāda veida agrāk veikta terapija, ko esat saņēmis, pēc transplantācijas nav spējusi kontrolēt šādu imūnsistēmas reakciju.

### **2. PIRMS {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} LIETOŠANAS**

#### **Nelietojiet {(Piešķirtais) nosaukums} šādos gadījumos:**

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret takrolīmu vai jebkuru citu makrolīdu grupas antibiotisko līdzekli.
- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret polioksietilēnhidrogenētu rīcineļļu vai līdzīgām vielām.

#### **Īpaša piesardzība, lietojot {(Piešķirtais) nosaukums}, nepieciešama šādos gadījumos:**

- {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas laikā Jūsu ārstam periodiski var būt nepieciešams izdarīt daudzas analīzes (tostarp arī asins, urīna, sirds darbības, redzes un neiroloģiskās analīzes). Tas ir pavisam normāli un palīdz ārstam noteikt Jums vispiemērotāko {(Piešķirtais) nosaukums} devas lielumu.
- Izvairieties lietot jebkādas augu valsts produktus t.sk. divšķautņu asinszāli (*Hypericum Perforatum*), jo tas varētu samazināt {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas efektivitāti un uzsūkšanos.

- Ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai ir bijusi slimība, kas var ietekmēt Jūsu aknas, pastāstiet par to savam ārstam – tam var būt nozīme, nosakot Jums nepieciešamo {(Piešķirtais) nosaukums} devas lielumu.
- Ja Jums ir caureja, kas ilgst vairāk kā dienu, pastāstiet par to savam ārstam – ir iespējams, ka Jums var būt nepieciešams koriģēt {(Piešķirtais) nosaukums} devu.
- No ļaundabīgu ādas izmaiņu riska viedokļa un lai ierobežotu Jūsu apstarojumu ar saules gaismu un ultravioleto starojumu imūnās sistēmas darbību nomācošas terapijas laikā, Jums ir jāvalkā piemērots aizsargājošs apģērbs vai jālieto saulesargs ar augstu aizsardzības faktoru pret saules stariem.
- Ja Jums ir nepieciešama jebkāda veida vakcinācija, lūdzu, vispirms par to informējiet savu ārstu. Ārsts Jūs informēs par labāko rīcības veidu.

### **Citu zāļu lietošana:**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes un augu izcelsmes zāles.

{(Piešķirtais) nosaukums} koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, ko lietojat, savukārt citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt {(Piešķirtais) nosaukums} lietošana. Tādēļ var būt nepieciešams palielināt vai samazināt {(Piešķirtais) nosaukums} devu. Īpaši nozīmīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis zāles ar tālāk minētajām aktīvajām vielām:

- pretsēnīšu zāles un antibiotiskos preparātus, jo īpaši tos, kurus sauc par makrolīdu antibiotikām un lieto infekciju ārstēšanai, kā ketokonazolu, flukonazolu, itraconazolu, vorikonazolu, klotrimazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu un rifampicīnu;
- HIV proteāzes inhibitorus, kā ritonaviru;
- pretčūlas zāles omeprazolu;
- hormonu preparātus ar etinilestradiolu (piemēram, perorāli lietojamās kontracepcijas līdzekļus) vai danazolu;
- zāles, kas paredzētas augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai, kā nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazēmu un verapamilu;
- zāles, kuras pazīstamas kā “statīni”, ko lieto pret paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu daudzumu;
- pretepilepsijas zāles fenitoīnu vai fenobarbitālu;
- kortikosteroidus prednizolonu un metilprednizolonu;
- antidepresantu nafazodonu;
- asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus.

{(Piešķirtais) nosaukums} nav atļauts lietot kopā ar ciklosporīnu grupas preparātiem.

Jūsu ārstam ir jāzina arī tas, vai {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas laikā lietojat kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kālija jonus aizturošos diurētiskos preparātus (kā amilorīdu, triamtarēnu vai spironolaktonu), noteiktas pretsāpju zāles (tā sauktos NPL grupas preparātus, kā ibuprofēnu), antikoagulantus vai perorāli lietojamās pret diabēta preparātus.

Vienlaicīgi ar {(Piešķirtais) nosaukums} lietojot ibuprofēnu, amfotericīnu B vai pretvīrusu preparātus (kā aciklovīru), var saasināties nieru vai nervu sistēmas patoloģijas.

### **{(Piešķirtais) nosaukums} lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem**

{(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas laikā jāizvairās ēst greipfrūtus un dzert greipfrūtu sulu.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Ja plānojat grūtniecību vai domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība, pirms jebkādu zāļu lietošanas jādūdz padoms savam ārstam vai farmaceitam.

{(Piešķirtais) nosaukums} izdalās ar mātes pienu, tādēļ {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas laikā zīdīt nav atļauts.

### **Svarīga informācija par kādu no {(Piešķirtais) nosaukums} sastāvdaļām**

[Aizpilda nacionāli]

### 3. KĀ LIETOT {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS}

Jums transplantētā orgāna atgrūšanas profilaksei nepieciešamo sākuma devu noteiks ārsts, aprēķinam izmantojot Jūsu ķermeņa masu. Parasti intravenozās sākuma devas tūlīt pēc transplantācijas būs robežās

no 0,01 līdz 0,10 mg/ kg ķermeņa masas dienā,

atkarīgi no transplantētā orgāna.

{(Piešķirtais) nosaukums} intravenozas infūzijas veidā ir atļauts ievadīt tikai pēc atšķaidīšanas. {(Piešķirtais) nosaukums} Jums ievadīs ilgstošas, 24 stundas ilgas infūzijas veidā. Tas nekad netiks ievadīts īsas injekcijas veidā.

Ja {(Piešķirtais) nosaukums} nav ievadīts tieši vēnā, tas var izraisīt vieglu kairinājumu. {(Piešķirtais) nosaukums} infūzijas nav atļauts turpināt ilgāk kā 7 dienas. Pēc tam infūziju vietā Jūsu ārsts Jums nozīmēs {(Piešķirtais) nosaukums} kapsulas.

Jums nepieciešamās preparāta devas lielums ir atkarīgs no Jūsu vispārējā stāvokļa un tā, kādas imūnās sistēmas darbību nomācošas zāles vēl lietojat. Lai noteiktu pareizo preparāta devas lielumu un periodiski to koriģētu, Jūsu ārstam būs regulāri jāveic Jums asins analīzes.

#### **Ja esat lietojis {(Piešķirtais) nosaukums} vairāk nekā noteikts**

Ja esat saņēmis pārāk daudz {(Piešķirtais) nosaukums}, Jūsu ārsts koriģēs nākamo devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot {(Piešķirtais) nosaukums}**

{(Piešķirtais) nosaukums} terapijas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Bez ārsta ieteikuma terapiju nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### 4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, {(Piešķirtais) nosaukums} var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās blakusparādības ir sistematizētas šādi:

Ļoti biežas blakusparādības: novēro vairāk nekā vienam no 10 pacientiem.

Biežas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 10 pacientiem, bet vairāk nekā vienam no 100 pacientiem.

Retākas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 100 pacientiem, bet vairāk nekā vienam no 1000 pacientiem.

Retas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 1000 pacientiem, bet vairāk nekā vienam no 10000 pacientu.

Ļoti retas blakusparādības: novēro mazāk nekā vienam no 10000 pacientu.

Lai pārtrauktu Jums transplantētā orgāna atgrūšanu, {(Piešķirtais) nosaukums} vājina Jūsu organisma aizsardzības mehānismus. Rezultātā {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas laikā Jūsu organisms vairs tik labi nespēj apkarot infekcijas un Jums pieaug infekciju iespēja.

Ir aprakstītas smagas blakusparādības, tostarp arī alerģija un anafilaktiskas reakcijas. Pēc {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas ir aprakstīti labdabīgi un ļaundabīgi audzēji, ko izraisījis imūnās sistēmas darbības nomākums.

### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži:	samazināts asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto) daudzums, palielināts balto asins šūnu daudzums, sarkano asins šūnu skaita izmaiņas
retāk:	asins recēšanas izmaiņas, samazināts visu veidu asins šūnu daudzums
reti:	asins recekļu izraisīti nelieli asinsizplūdumiņ ādā

### Metabolisma un barošanās traucējumi

ļoti bieži:	palielināta cukura koncentrācija asinīs, cukura diabēts, palielināta kālija koncentrācija asinīs
bieži:	samazināta magnija, fosfātu, kālija, kalcija un nātrija koncentrācija asinīs, pārslodze ar šķidrumu, paaugstināta urīnskābes vai lipīdu koncentrācija asinīs, pavājināta ēstgriba, paaugstināts asins skābums, citas sāļu koncentrācijas izmaiņas asinīs
retāk:	dehidratācija, samazināta proteīnu vai cukura koncentrācija asinīs, palielināta fosfātu koncentrācija asinīs

### Psihiskie traucējumi

ļoti bieži:	traucēts miegs
bieži:	trauksmes simptomi, apjukums un orientācijas traucējumi, depresija, noskaņojuma maiņas, murgi naktīs, halucinācijas, garīga rakstura traucējumi

### Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži:	trīce, galvassāpes
bieži:	krampji, traucēta apziņa, durstoša parestēzija un nejutīgums (dažkārt sāpīgs) plaukstās un pēdās, reibonis, apgrūtināta spēja rakstīt, nervu sistēmas patoloģijas
retāk:	koma, asiņošana smadzenēs, trieka, paralīze, smadzeņu patoloģijas, runas un valodas patoloģijas, traucēta atmiņa
reti:	palielināts muskuļu stīvums
ļoti reti:	muskuļu vājums

### Acu slimības

bieži:	neskaidra redze, paaugstināta jutība pret gaismu, acu patoloģijas
retāk:	acs lēcas apduļļojums
reti:	aklums

### Ausu bojājumi

bieži:	zvanīšana ausīs
retāk:	traucēta dzirde
reti:	kurlums

### Sirds funkcijas traucējumi

bieži:	samazināta asins plūsma sirds asinsvados, paātrināta sirdsdarbība
retāk:	neregulāra sirdsdarbība, sirds apstāšanās, samazināta sirds veiktspēja, sirds muskuļa patoloģijas, sirds muskuļa palielināšanās, spēcīgāka sirdsdarbība, EKG patoloģijas, sirdsdarbības ātruma un pulsa patoloģijas
reti:	šķidruma uzkrāšanās ap sirdi
ļoti reti:	patoloģisko ehokardiogrāfiskās izmeklēšanas dati

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži:	paaugstināts asinsspiediens
bieži:	asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostojums, pazemināts asinsspiediens
retāk:	asins trombi ekstremitāšu vēnās, šoks

### Respiratorās slimības

bieži:	elpas trūkums, plaušu audu izmaiņas, šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi
--------	--

retāk: apgrūtināta elpošana, elpceļu patoloģijas, astma  
reti: akūts elpas trūkums

#### Kuņģa – zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži: caureja, slikta dūša  
bieži: iekaisumi vai čūlas, kas izraisa vēdera sāpes vai caureju, kuņģa asiņošana, iekaisumi vai čūlas mutē, šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā, vemšana, vēdera sāpes, gremošanas traucējumi, aizcietējums, gāzu uzkrāšanās, vēdera uzpūšanās, mīksti izkārnījumi, kuņģa darbības traucējumi  
retāk: zarnu aizsprostojums, enzīma amilāzes koncentrācijas pieaugums asinīs, kuņģa satura atvilkšana mutē, kavēta kuņģa iztukšošana  
reti: cistu veidošanās aizkuņģa dziedzerī

#### Aknu un žultspūšļa traucējumi

bieži: aknu darbības un aknu enzīmu koncentrācijas izmaiņas, aknu patoloģiju izraisīta ādas dzelte, aknu audu bojājumi un aknu iekaisums  
reti: patoloģiska asins plūsma aknās  
ļoti reti: aknu mazspēja, žultsvada sašaurināšanās

#### Ādas bojājumi

bieži: nieze, izsitumi, matu izkrišana, pinnes, pastiprināta svīšana  
retāk: dermatīts, dedzināšanas sajūta, atrodies saules gaismā  
reti: smagas bullas uz ādas, mutē, acīs un uz dzimumorgāniem, pastiprināta apmatojuma augšana

#### Kaulu un locītavu bojājumi

bieži: locītavu, ekstremitāšu vai muguras sāpes, muskuļu krampji  
retāk: locītavu patoloģijas

#### Nieru, urīnceļu un dzimumorgānu traucējumi

ļoti bieži: nieru patoloģijas  
bieži: nepietiekama nieru darbība, samazināta urīna sekrēcija, traucēta vai sāpīga urinācija  
retāk: nespēja urinēt, sāpīgas mēnešreizes un patoloģiska menstruālā asiņošana  
ļoti reti: sāpīga urinācija ar asiņainu urīnu

#### Vispārēji traucējumi

bieži: vispārējs vājums, drudzis, šķidrums uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforta sajūta, paaugstināta enzīma sārmainās fosfatāzes koncentrācija asinīs, ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa temperatūras traucējumu sajūta  
retāk: dažu orgānu mazspēja, gripai līdzīgs stāvoklis, paaugstināts jutīgums pret karstumu un aukstumu, spiediena sajūta krūšu kurvī, nervozitāte vai patoloģiskas sajūtas, paaugstināta enzīma laktāta dehidrogenāzes koncentrācija asinīs, ķermeņa masas zudums  
reti: slāpes, krišana, spiediena sajūta krūšu kurvī, samazināts kustīgums, čūlas  
ļoti reti: taukaidu daudzuma pieaugums

#### Transplantētā orgāna darbības traucējumi

bieži: transplantētā orgāna funkcijas nepietiekamība

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

## **5. KĀ UZGLABĀT {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS}**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.



Nelietot {(Piešķirtais) nosaukums} pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc {saīsinājums, ko lieto derīguma termiņam [Aizpilda nacionāli]}. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

[Aizpilda nacionāli]

## 6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

### Ko {(Piešķirtais) nosaukums} satur

- Aktīvā viela ir takrolīms (*tacrolimus*).
- Citas sastāvdaļas ir [Aizpilda nacionāli].

### {(Piešķirtais) nosaukums} ārējais izskats un iepakojums:

[Aizpilda nacionāli]

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Aizpilda nacionāli]

**Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:**

#### Prograf:

Austrija, Kipra, Čehijas Republika, Dānija, Somija, Francija, Vācija, Grieķija, Ungārija, Īrija, Itālija, Norvēģija, Polija, Portugāle, Slovākijas Republika, Slovēnija, Spānija, Zviedrija, Lielbritānija.

#### Prograft:

Beļģija, Luksemburga, Nīderlande.

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}**