

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOBY PODÁVANIA, <UCHÁDZAČ(I)>, DRŽITELIA ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCI V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH A NÓRSKU A ISLANDE**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u><Vymyslený názov></u> <u><Názov></u>	<u>Množstvo</u> <u>aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakúsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Rakúsko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakúsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Rakúsko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakúsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Rakúsko	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Rakúsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Belgicko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograft	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Belgicko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograft	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Belgicko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograft	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Belgicko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograft	5mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie

Cyprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cyprus	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Cyprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cyprus	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Cyprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cyprus	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Česká republika	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Česká republika	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Nemecko	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Nemecko	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Nemecko	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Nemecko	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Nemecko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Dánsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie

Grécko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Grécko	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grécko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Španielsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španielsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Španielsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španielsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Španielsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španielsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Španielsko	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Španielsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Fínsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Fínsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Fínsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Fínsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Francúzsko	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francúzsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francúzsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francúzsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francúzsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie

Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Mad'arsko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Írsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Írsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Írsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írsko	Prograf	5mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Írsko	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Taliansko	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Taliansko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Taliansko	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Taliansko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Taliansko	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Taliansko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Taliansko	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Taliansko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Luxembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograft	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Luxembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograft	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Luxembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograft	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Luxembursko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograft	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Holandsko	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandsko	Prograft	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Holandsko	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandsko	Prograft	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Holandsko	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandsko	Prograft	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Holandsko	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holandsko	Prograft	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Nórsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Nórsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Nórsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Nórsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Pol'sko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Pol'sko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Pol'sko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Pol'sko	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Portugalsko	Astellas Farma Lda. Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Portugalsko	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Portugalsko	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Portugalsko	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugalsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Slovenská republika	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Slovenská republika	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Slovenská republika	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Nemecko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie

Slovinsko	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovinsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Slovinsko	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovinsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánsko	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
Spojené kráľovstvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené kráľovstvo	Prograf	0,5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené kráľovstvo	Prograf	1 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Spojené kráľovstvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené kráľovstvo	Prograf	5 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Spojené kráľovstvo	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Spojené kráľovstvo	Prograf	5 mg/ml	Infúzny koncentrát	Intravenózne použitie
--------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------	---------	--------------------	-----------------------

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PREDLOŽENÝCH AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU PROGRAF / PROGRAFT TVRDÉ KAPSULE A INFÚZNY KONCENTRÁT

Vzhľadom na skutočnosť, že pôvodný výrobok Prograf a skupina názvov nemajú v rôznych členských štátoch Európskej únie rovnaký súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) a vzhľadom na rozdielne rozhodnutia v rámci štátov, po celej Európe vyvstala potreba zosúladenia SPC lieku Prograf a skupiny názvov.

Fujisawa GmbH, konajúc v mene všetkých držiteľov rozhodnutia o registrácii (pozri prílohu I), požiadal o zosúladenie svojich výrobkov Prograf a skupiny názvov 0.5, 1 a 5 mg tvrdé kapsule (orálne použitie) a Prograf a skupiny názvov 5 mg/ml infúzny koncentrát (intravenózne použitie) podľa článku 30 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Kvalitatívne stránky nie sú súčasťou aktuálneho arbitrážneho konania. Jeho predmetom boli nasledujúce otázky účinnosti a bezpečnosti:

- Otázky účinnosti

Transplantácia obličiek:

Účinnosť takrolimusu pri transplantácii obličiek bola skúmaná v rámci veľkého počtu štúdií a v odlišných režimoch a v súčasnosti sa považuje za dobre osvedčený spôsob liečby, nielen pri primárnej imunosupresii, ale aj pri pomocnej liečbe.

Deti sa zúčastňovali rozličných štúdií len v malom počte, existuje však jedna randomizovaná riadená (vz. cyklosporín mikro-emulzia a v kombinácii s kortikosteroidmi a aztioprínom) 6-mesačná pediatrická štúdia. Nedostatok dlhodobých údajov predstavuje úskalie týkajúce sa renálnej pediatickej indikácie. Toto úskalie by malo byť zvládnuté prostredníctvom požiadavky na sledovanie.

Transplantácia srdca u dospelých:

Takrolimus sa sám etabloval ako alternatíva za cyklosporín pri imunosupresii transplantátu srdcového svalu. Udialo sa tak prevažne dlhodobými skúsenosťami s liekom v rôznych centrách Európy a Spojených štátoch. Údaje z “Registra medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu pľúc a srdca” (ISHLT) potvrdzujú zistenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh v kľúčovej štúdií týkajúcej sa primárnej transplantácie srdca, rovnako ako aj výsledky radu malých monocentrických, otvorených, randomizovaných / nerandomizovaných štúdií. Vychádzajúc z týchto štúdií sa zdá byť účinnosť takrolimusu dobre osvedčená.

Pri liečbe akútnej rejekcie bolo dokázané, že terapeutický režim s takrolimusom poskytuje buď významne zlepšenú histologickú klasifikáciu endomyokardiálnej biopsie rejekcie, alebo vyriešenie rejekcie. Väčšina údajov podporujúcich túto indikáciu sú, ako je očakávané, retrospektívne. Ale v prípade, kde je pravdepodobným výsledkom opätovná transplantácia alebo smrť, je na mieste benevolentnejší postoj k tomuto spôsobu liečby.

Transplantácia srdca u pediatrických pacientov:

Údaje týkajúce sa transplantácie srdca u detí nie sú početné, vzhľadom na nízky počet transplantácií vykonaných v priebehu jedného roka. Preto výročná správa ISHLT dopĺňa dôležité informácie týkajúce sa uplatnenia transplantácie srdca u detí. Ako bolo poukázané v publikovaných údajoch, ako aj vo výročnej správe ISHLT, takrolimus môže nahradiť cyklosporín ako súčasť primárnej imunosupresívnej liečby.

Pri liečbe akútnej rejekcie bolo dokázané, že terapeutický režim s takrolimusom poskytuje buď významne zlepšenú histologickú klasifikáciu endomyokardiálnej biopsie rejekcie, alebo vyriešenie

rejekcie. Väčšina údajov podporujúcich túto indikáciu sú, podľa očakávaní, retrospektívne. Ale v prípade, kde je pravdepodobným výsledkom re-transplantácia alebo smrť, je na mieste benevolentnejší postoj k tomuto spôsobu liečby.

Transplantácia pečene:

Existuje zhodný dôkaz vyplývajúci z mnohých malých a stredne veľkých klinických štúdií, že v prípade, že je takrolimus súčasťou režimu niekoľkých prostriedkov, predstavuje účinné imunosupresívum. Pri porovnaní s cyklosporínom v zmysle "liek proti lieku", sa zdá, že takrolimus má miernu výhodu týkajúcu sa účinnosti. Toto tvrdenie je takisto podporované väčším množstvom pacientov, u ktorých bolo potrebné pri pomocnej liečbe prejsť z cyklosporínu na takrolimus, ako tých, u ktorých to bolo naopak. Je zrejme náležité uznať *de facto* situáciu, že takrolimus sa používa pri primárnych a pomocných stavoch ako imunosupresívum pri transplantácii pečene a predstavuje vhodný terapeutický spôsob liečby.

Iné štepy (pľúca, pankreas a intestinum)

Je stanovené odporúčané dávkovanie pre liečbu rejekcie zahŕňajúcej "iné štepy". Toto odporúčané dávkovanie pre transplantáciu pľúc, pankreasu a čriev vychádza z limitovaných údajov potenciálnych klinických štúdií.

Boli predložené niektoré návrhy na doplnenie SPC týkajúce sa predovšetkým terapeutických indikácií (4.1) a časti týkajúcej sa dávkovania a spôsobu podávania (4.2).

Navyše, boli predložené zistenia týkajúce sa klinickej farmakológie v častiach Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (4.4), Liekové a iné interakcie (4.5) a v časti Farmakokinetické vlastnosti (5.2).

- Otázky bezpečnosti

Základné údaje o takrolimuse týkajúce sa bezpečnosti sú nezaručené a čiastkové. Uskutočnených klinických štúdií, ktoré by sa netýkali transplantácie pečene, či obličiek, bolo málo a zdá sa, že boli riadené skôr výskumníkmi ako držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Dokonca aj štúdie týkajúce sa transplantácie pečene a obličiek boli len stredne veľké.

Takrolimus a cyklosporín majú pravdepodobne väčší sklon zapríčiniť glukózovú intoleranciu a klinickú manifestáciu diabetes mellitus.

V dôsledku dlhodobej imunosupresie, infekcia a vznik nádoru sú pravdepodobnejšie s narastajúcim časom, ale táto otázka nebola riešená. Boli k dispozícii len anekdotické opisy jednotlivých pacientov a malého počtu pacientov s odlišnými indikáciami orgánovej transplantácie. Dlhodobý bezpečnostný profil takrolimusu nebol systematicky skúmaný.

Boli predložené mnohé pozmeňujúce a doplňujúce návrhy na doplnenie rôznych častí SPC. Časť týkajúca sa kontraindikácií (4.3) ostala nezmenená. Bolo predložené zmenené znenie časti týkajúcej sa gravidity a laktácie (4.6) s cieľom vyjasnenia a zjednotenia s usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku. Boli opravené nezrovnalosti medzi časťou 4.6 (Gravidita a laktácia) a časťou 5.3 (Predklinické údaje o bezpečnosti) a bolo zahrnutých viac informácií týkajúcich sa mužskej fertility. Časť o nežiaducich účinkoch (4.8) bola zosúladená s usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku. Klasifikácia a terminológia sa zmenili a doplnili v súlade s MedDRA triedou systémových orgánov.

Hodnotenie prínosu/rizika

Na základe dokumentácie predloženej držiteľom povolenia na uvedenie na trh a vedeckej diskusie v rámci výboru, výbor CHMP zvažil, že pomer prínos/riziká lieku Prograf a skupiny názvov je priaznivý pri použití v prípadoch:

- Profylaxie a rejeckie u príjemcov transplantátu štepov pečene, obličiek a srdca.
- Liečby rejeckie štepu rezistentnej na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi.

Rozdiely a odlišnosti zistené na začiatku posudzovania predloženej dokumentácie boli vyriešené.

ODŮVODNENIE ZMIEN A DOPLNĚNÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍŠOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže:

- cieľom predloženej veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku,
- navrhnutý súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov držiteľmi povolenia na uvedenie na trh bol stanovený na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmenu a doplnenie povolení na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov stanovené v prílohe III stanoviska výboru CHMP k lieku Prograf a skupine názvov (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 0,5 mg tvrdá kapsula

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 1 mg tvrdá kapsula

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg tvrdá kapsula

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Má byť vyplnené národne]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu príjemcov štepu pečene, obličiek a srdca.

Liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba <(Vymyslený) názov lieku> si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Liek môžu predpísať a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a s manažmentom transplantovaných pacientov.

Všeobecné odporúčania

Počiatočné odporúčané dávkovanie uvedené ďalej je určené len ako návod. Dávkovanie <(Vymyslený) názov lieku> má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené sledovaním jeho hladiny v krvi (pozri ďalej na odporúčané cieľové koncentrácie v celej krvi). Ak sú zjavné príznaky rejekcie, musí sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu.

<(Vymyslený) názov lieku> sa môže podávať intravenózne alebo perorálne. Dávkovanie sa zvyčajne môže začať perorálne; ak je to potrebné, obsah kapsule sa suspenduje vo vode, podáva sa nazogastrickou sondou.

<(Vymyslený) názov lieku> sa bežne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi v počiatočnom pooperačnom období. Dávka <(Vymyslený) názov lieku> sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu.

Spôsob podania

Odporúča sa, aby sa perorálna denná dávka podávala v dvoch rozdelených dávkach (ráno a večer). Kapsule sa musia užiť ihneď po vybratí z blistra. Kapsule sa majú prehltnúť s tekutinou (pokiaľ možno s vodou).

Kapsule sa majú obvykle užívať na prázdny žalúdok, alebo najmenej 1 hodinu pred alebo 2 až 3 hodiny po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2).

Trvanie liečby

Na potlačenie rejekcie štetu sa musí udržiavať imunosupresia; preto nie je možné určiť žiadne limity na trvanie perorálnej liečby.

Odporučené dávkovanie – transplantácia pečene

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

Perorálna terapia <(Vymyslený) názov lieku> sa má začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň podanou v dvoch dávkach (napr.: ráno a večer). Aplikácia má začať približne 12 hodín od ukončenia operácie. Ak sa dávka kvôli klinickému stavu pacienta nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,01 – 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Profylaxia rejekcie transplantátu - deti

Počiatočná perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má rozdeliť do dvoch dávok (napr.: ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podávanie, má sa podať intravenózna dávka 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a deti

Dávky <(Vymyslený) názov lieku> sa v období po transplantácii zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť liečbu súbežne podávanými imunosupresívami, čo vedie k monoterapii <(Vymyslený) názov lieku>. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimusu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Zvýšené dávky <(Vymyslený) názov lieku>, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátke aplikácie mono-/polyklonálnych protilátok sa používajú na zvládnutie rejekčných epizód. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr.: zvýraznené nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku <(Vymyslený) názov lieku> znížiť.

Pri zmene na <(Vymyslený) názov lieku> sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčenou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na <(Vymyslený) názov lieku>, pozri v časti “Dávkovanie u špecifickej populácie pacientov”.

Odporučené dávkovanie – transplantácia obličiek

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

Perorálna imunosupresia <(Vymyslený) názov lieku> sa má začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň, ktorá sa podá ako dve rozdelené dávky (napr. ráno a večer). Aplikácia sa má začať do 24 hodín po ukončení chirurgického zákroku.

Ak sa kvôli klinickému stavu pacienta dávka nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,05 – 0,10 mg/kg/deň ako kontinuálna 24 hodinová infúzia.

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

Počiatočná perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má aplikovať v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne dávkovanie, počiatočná intravenózna dávka 0,075 – 0,100 mg/kg/deň sa má aplikovať ako 24 hodinová infúzia.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a deti

Dávky <(Vymyslený) názov lieku> sa v období po transplantácii znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu, čo vedie k duálnej terapii, ktorej základom je <(Vymyslený) názov lieku>. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimusu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Zvýšené dávky <(Vymyslený) názov lieku>, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátke aplikácie mono-/polyklonálnych protilátok sa používajú na zvládnutie rejekčných epizód. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr.: zvýraznené nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku <(Vymyslený) názov lieku> znížiť.

Pri zmene na <(Vymyslený) názov lieku> sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčenou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na <(Vymyslený) názov lieku>, pozri v časti “Dávkovanie u špecifickej populácie pacientov”.

Odporučené dávkovanie – transplantácia srdca

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

<(Vymyslený) názov lieku> sa môže použiť s indukciou protilátok (dajme tomu pretože sa oneskoril začiatok liečby s <(Vymyslený) názov lieku>) alebo u klinicky stabilných pacientov bez indukcie protilátok.

Po indukcii protilátok môže začať perorálna liečba <(Vymyslený) názov lieku> v dávke 0,075 mg/kg/deň podaná v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer). Aplikácia má začať do 5 dní po ukončení operácie, ihneď ako je klinický stav pacienta stabilizovaný. Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne dávkovanie, počiatočná intravenózna dávka 0,01 – 0,02 mg/kg/deň sa má aplikovať ako 24 hodinová infúzia.

Bol publikovaný alternatívny postup, kde perorálny takrolimus bol podaný za 12 hodín po operácii. Tento prístup bol určený pre pacientov bez orgánovej dysfunkcie (napr. renálna dysfunkcia).

V spomínanom prípade bola použitá počiatočná perorálna dávka takrolimusu 2 až 4 mg na deň v kombinácii s mykofenolát morfétilom a kortikostereoidmi alebo sirolimusom a kortikostereoidmi.

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

V pediatrickej transplantácii srdca sa <(Vymyslený) názov lieku> používa s indukciou protilátok, alebo bez indukcie.

Ak sa u pacientov bez indukcie protilátok, liečba <(Vymyslený) názov lieku> začína intravenózne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,03 – 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia, s cieľom dosiahnuť koncentráciu takrolimusu v celej krvi 15 - 25 ng/ml. Pacienti sa majú prestaviť na perorálnu liečbu tak rýchlo, ako je to klinicky možné. Prvá perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať 8 až 12 hodín po prerušení intravenózne liečby.

Ak sa po indukcii protilátok liečba <(Vymyslený) názov lieku> začína perorálne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,10 – 0,30 mg/kg/deň podávaná v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer).

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a deti

Dávky <(Vymyslený) názov lieku> sa zvyčajne v období po transplantácii znižujú. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimusu a vyžadovať úpravu dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Zvýšené dávky <(Vymyslený) názov lieku>, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátke aplikácie mono-/polyklonálnych protilátok sa používajú na zvládnutie rejekčných epizód.

U dospelých pacientov prestavených na <(Vymyslený) názov lieku> sa má počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň podávať v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer).

U pediatrických pacientov prestavených na <(Vymyslený) názov lieku>, sa má počiatočná perorálna dávka 0,20 – 0,30 mg/kg/deň podávať v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer).

Informácie o zmene z cyklosporínu na <(Vymyslený) názov lieku>, pozri v časti “Dávkovanie u špecifickej populácie pacientov”.

Odporúčané dávkovanie – liečba rejekcie, iné aloštepky

Odporúčané dávkovanie pre transplantáciu pľúc, pankreasu a čreva, je založené na očakávaných údajoch klinického skúšania. U pacientov po transplantácii pľúc sa <(Vymyslený) názov lieku> použil v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov po transplantácii pankreasu v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a po transplantácii čriev v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Stanovenie dávky u špecifických populácií

Pacienti s poruchou pečene

U pacientov so závažnou poruchou pečene môže byť potrebné zníženie dávky na udržanie hladín v odporúčanom cieľovom rozpätí.

Pacienti s poruchou obličiek

Renálna funkcia neovplyvňuje farmakokinetiku takrolimusu, preto sa nevyžaduje zníženie dávky. Vzhľadom na to, že takrolimus má nefrotoxický potenciál, odporúča sa pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klirensu kreatinínu a sledovania množstva moču).

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti zvyčajne vyžadujú dávky 1½ - 2 násobne vyššie ako sú dávky pre dospelých na dosiahnutie podobných hladín v krvi.

Starší pacienti

Doteraz nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že by sa dávka u starších pacientov mala upraviť.

Prestavenie z cyklosporínu

Je potrebná starostlivosť o pacientov, ktorí sa prestávajú z liečby založenej na cyklosporíne na liečbu založenú na <(Vymyslený) názov lieku> (pozri časť 4.4 a 4.5). Liečba <(Vymyslený) názov lieku> má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Dávkovanie sa má spomaliť, pri zvýšených hladinách cyklosporínu v krvi. Liečba <(Vymyslený) názov lieku> sa má prakticky začať 12 - 24 hodín po ukončení podávania cyklosporínu. Po zmene sa má pokračovať v sledovaní hladiny cyklosporínu v krvi, pretože klírens cyklosporínu môže byť ovplyvnený.

Odporúčania na dosiahnutie cielenej koncentrácie v krvi

Dávkovanie musí byť primárne založené na klinickom hodnotení rejeckie a tolerancii u každého jednotlivého pacienta.

Na stanovenie koncentrácie takrolimusu v krvi je dostupných niekoľko imunotestov ako prostriedkov na optimalizáciu dávkovania, vrátane poloautomatického mikročasticového enzýmového imunostanovenia (MEIA). Porovnanie koncentrácií publikovaných v literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa musí zhodnotiť opatrne a na základe znalosti použitej metódy.

V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v celej krvi monitorujú použitím imunometód.

Hladina takrolimusu v krvi sa má sledovať počas celého potransplantačného obdobia. Ak sa takrolimus podáva perorálne, jeho hladina sa má stanoviť približne po 12 hodinách, tesne pred podaním nasledujúcej dávky. Frekvencia monitorovania v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že <(Vymyslený) názov lieku> je liekom s nízkym klírensom, dávkovací režim sa môže prispôbiť aj niekoľko dní predtým, ako sa prejavia zmeny hladiny v krvi. Hladiny liečiva sa v skorom potransplantačnom období majú sledovať približne 2 razy za týždeň, neskôr pravidelne počas celého udržiavacej liečby. Hladiny takrolimusu v krvi sa majú sledovať aj po úprave dávky, zmenách imunosupresívneho režimu alebo počas súbežnej liečby s liečivami, ktoré môžu meniť koncentráciu takrolimusu v krvi (pozri časť 4.5).

Analýzy výsledkov klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, keď sa hladina takrolimusu v krvi udržiava na hodnotách pod 20 ng/ml. Pri hodnotení jeho hladín v krvi je potrebné vziať do úvahy celkový klinický stav pacienta.

V klinickej praxi sa obvykle vo včasnom potransplantačnom období hladiny takrolimusu v krvi pohybujú v rozsahu 5 – 20 ng /ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 ng/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Následne počas udržiavacej liečby by koncentrácie v krvi mali byť v rozmedzí 5 – 15 ng/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na takrolimus alebo iné makrolidy.

Precitlivenosť na niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas počiatočného potransplantačného obdobia sa musia rutinne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologický a vizuálny status, hladina krvného cukru na lačno, elektrolyty (hlavne draslík), testy na hodnotenie funkcií pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, plazmatické proteíny. Pokiaľ by sa zistili klinicky závažné zmeny, musí sa uvažovať o úprave imunosupresívneho režimu.

Má sa vyhnúť rastlinným prípravkom obsahujúcim ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo iným rastlinným prípravkom pri užívaní <(Vymyslený) názov lieku> kvôli riziku interakcií, ktoré vedú k poklesu koncentrácie takrolimusu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimusu (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Pretože hladina takrolimusu v krvi sa môže výrazne meniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácie takrolimusu počas príhod hnačky.

Má sa vyhnúť súbežnému podaniu cyklosporínu a takrolimusu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimusu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín (pozri časť 4.2 a 4.5).

Veľmi vzácné sa vyskytla hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, zaznamenané ako kardiomyopatie. Vo väčšine prípadov boli reverzibilné, vyskytli sa hlavne u detí, ktoré mali oveľa vyššie hladiny takrolimusu v krvi ako sú odporučené maximálne hladiny. K iným faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšenie rizika týchto klinických stavov patria existujúce ochorenia srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, nadmerný prívod tekutín a edémy. Vysoko rizikovní pacienti, hlavne malé deti a pacienti, ktorí dostávajú výrazne vysoké dávky imunosupresív sa musia taktiež sledovať použitím takých postupov ako je echokardiografia alebo EKG pred a po transplantácii (napr.: na začiatku každé tri mesiace, neskôr v 9 – 12 mesačných intervaloch). Pokiaľ by sa vyvinuli abnormality, musí sa uvažovať o znížení dávky <(Vymyslený) názov lieku>, alebo zmene liečby iným imunosupresívom. Takrolimus môže predĺžiť QT interval, ale v súčasnosti chýbajú preukázateľné dôkazy o zapríčinení Torsades de Pointes. Opatrne sa musí postupovať u pacientov s diagnózou alebo pri podozrení na vrodený syndróm dlhého QT intervalu.

U pacientov liečených <(Vymyslený) názov lieku> sa zaznamenal vznik lymfoproliferatívnych ochorení spojených s EBV. U pacientov so zmenenou terapiou <(Vymyslený) názov lieku> nesmú dostávať súčasne aj antilymfocytárnu liečbu. U veľmi malých (< 2 roky) EBV - VCA-negatívnych detí sa zaznamenalo zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. Tejto skupine pacientov sa preto ešte pred začiatkom liečby <(Vymyslený) názov lieku> musí zistiť sérologia EBV - VCA. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajúť niekoľko mesiacov, čo je nie samo o sebe indikáciou lymfoproliferatívneho ochorenia alebo lymfómu.

Rovnako ako u iných imunosupresív, z dôvodov potenciálneho rizika malígnych kožných zmien sa má obmedzovať expozícia voči slnečnému svetlu a UV svetlu nosením ochranného odevu a používaním krémov s vysokým ochranným faktorom.

Riziko sekundárneho karcinómu je nezistené rovnako ako u iných silných imunosupresívnych zlúčenín (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie metabolizmu

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečeňovým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie liekov alebo rastlinných prípravkov, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP3A4 môže ovplyvniť metabolizmus takrolimusu a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladiny v krvi. Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A, sa preto odporúča sledovať hladiny takrolimusu v krvi a nastaviť vhodnú dávku takrolimusu na udržanie rovnakej expozície (pozri časť 4.2 a 4.4).

Inhibítory metabolizmu

U nasledujúcich látok bolo klinicky dokázané, že zvyšujú hladiny takrolimusu v krvi:

Silné interakcie boli pozorované s antimykotikami ako ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, s makrolidovým antibiotikom erytromycínom alebo s inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavírom). Súčasné užívanie týchto liečiv si môže vyžadovať zníženie dávky takrolimusu u takmer všetkých pacientov.

Slabšie inetrakcie boli pozorované pri klotrimazole, klaritromycíne, josamycíne, nifedipíne, nikardipíne, diltiazéme, verapamile, danazole, etinylestradiole, omeprazole a nefazodone.

In vitro bolo dokázané, že ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimusu sa ukazujú: bromkriptín, kortizón, dapson, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, mikonazol, midazolam, nilvadipín, noretindron, guanidín, tamoxifen, triacetyloleandomycín.

Bolo preukázané, že grapefruitová šťava zvyšuje hladinu takrolimusu v krvi a preto sa jej má vyhnúť.

Induktory metabolizmu

U nasledovných látok bolo klinicky dokázané, že znižujú hladinu takrolimusu v krvi: silné interakcie boli pozorované s rifampicínom, fenytoínom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), čo môže vyžadovať zvýšenie dávok takrolimusu skoro u všetkých pacientov. Boli pozorované klinicky významné interakcie s fenobarbitalom. Udržiavacie dávky kortikosteroidov preukázali, že znižujú hladiny takrolimusu v krvi.

Vysoké dávky prednisolu alebo metylprednisolu podávané pri liečbe akútnej rejeckie majú potenciál zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimusu v krvi.

Karbamazepín, metamizol a izoniazid majú potenciál znížiť koncentrácie takrolimusu.

Účinok takrolimusu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy CYP3A4 inhibítor; a preto súbežné užívanie takrolimusu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cez CYP3A4 môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov.

Polčas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergicko/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimusu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimusu pacientom, ktorým už bol podaný cyklosporín (pozri časť 4.2 a 4.4).

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus znižuje klírens kontraptív na báze steroidov, dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa musí venovať rozhodovaniu o užívaní kontraptív.

Sú k dispozícii len obmedzené vedomosti o interakcii medzi takrolimusom a statínmi. Údaje, ktoré sú k dispozícii ukazujú, že farmakokinetika statinov sa väčšinou nemení pri súbežnom podaní s takrolimusom.

Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť polčas fentobarbitalu a antipyrínu.

Iné interakcie, ktoré viedli ku klinicky škodlivým účinkom

Súbežné použitie takrolimusu s liekmi, o ktorých je známe, že majú nefrotoxické alebo neurotoxické účinky, môže tieto účinky zvýšiť (napr. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycín, kotrimoxazol, nesteroidné antireumatiká, ganciklovir a aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita bolo pozorovaná po podaní amfotericínu B a ibuprofénu v spojení s takrolimusom.

Keďže liečba takrolimusom môže byť spojená s hyperkaliémiou, alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, má sa eliminovať vysoký príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretik (napr. amilorid, triamterén, alebo spironolakón).

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimusom môže byť menej účinné. Má sa eliminovať použitie živých atenuovaných vakcín.

Väzba na bielkoviny

Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Musia sa zvážiť možné interakcie s inými liekmi, o ktorých je známe, že vykazujú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (napr. nesteroidné antireumatiká, preorálne podávané antikoagulanciá, alebo perorálne podávané antidiabetiká).

4.6 Gravidita a laktácia

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus môže prechádzať cez placentu. Obmedzené údaje získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich účinkov na priebeh a ukončenie gravidity pri liečbe takrolimusom v porovnaní s inými imunosupresívnymi liekmi. V súčasnosti, nie sú dostupné žiadne ďalšie významné epidemiologické údaje. Ak zohľadníme potrebu liečby, takrolimus môže byť podaný gravidnej žene, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva ak očakávaný prospech vyváži potenciálne riziko pre plod. V prípade vystavenia nenarodeného jedinca (*in utero*) pôsobeniu liečiva sa odporúča monitoring novorodenca pre prípad eventuálnych nežiaducich účinkov takrolimusu (obzvlášť účinky na obličky). Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň) rovnako ako hyperkaliémia u novorodencov, hoci táto sa uvedie do normálu spontánne.

U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3). Takrolimus mal vplyv na plodnosť samcov potkana (pozri časť 5.3).

Laktácia

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus sa prechádza do materského mlieka. Škodlivý vplyv na novorodenca sa nemôže vylúčiť, ženy nemajú užívať <(Vymyslený) názov lieku> počas laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Takrolimus môže spôsobiť poruchy videnia a neurologické poruchy. Uvedený vplyv môže byť zosilnený, ak sa <(Vymyslený) názov lieku> používa v spojení s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Profil nežiaducich účinkov spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažko stanoviť kvôli základnému ochoreniu a súbežnému používaniu viacnásobnej medikácie.

Mnohé nežiaduce účinky uvedené ďalej sú reverzibilné a/alebo odpovedajú na zníženie dávky. Ukazuje sa, že s perorálnym podávaním je spojená nižšia incidencia nežiaducich účinkov v porovnaní s intravenóznym použitím. Nežiaduce účinky sú uvedené v klesajúcom poradí výskytu: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1 000, <1/100); zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000, zahŕňajúce jednotlivé hlásenia).

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných imunosupresívnych zlúčenín, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované ako aj lokálne infekcie.

Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)

Pacienti, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba sú vystavení zvýšenému riziku, že sa u nich rozvinú malígne novotvary. Vo vzťahu k liečbe takrolimusom bola hlásená benígna ako aj malígna neoplazma vrátane EBV-pridružených lymfoproliferatívnych porúch a kožných malígnych novotvarov.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté: anémia, leukopénia, trombocytopénia, leukocytóza, abnormálne výsledky testov červených krviniek
menej časté: koagulopatia, abnormálne výsledky koagulácie a krvácania, pancytopénia, neutropénia
zriedkavé: trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorým bol podávaný takrolimus boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé: hirsutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté: hyperglykémia, diabetes mellitus, hyperkaliémia
časté: hypomagnezémia, hypofosfatémia, hypokaliémia, hypokalciémia, hyponatriémia, nadmerné zavodňovanie, hypeurikémia, znížená chuť do jedla, anorexia, metabolická acidóza, hyperlipidémia, hypercholesterolémia, hypertriacylglyceridémia a iné abnormality elektrolytov
menej časté: dehydratácia, hypoproteinémia, hyperfosfatémia, hypoglykémia

Psychické poruchy

veľmi časté: nespavosť
časté: prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresia, depresívna nálada, poruchy nálady a znepokojenie, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy
menej časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté:	triaška, bolesti hlavy
časté:	záchvaty, poruchy vedomia, parestézia a dyzestézia, periférna neuropatia, závraty, zhoršenie písania, poruchy nervového systému
menej časté:	kóma, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrálna príhoda, paralýza a paréza, encefalopatia, rečové a jazykové abnormality, amnézia
zriedkavé:	hypertónia
veľmi zriedkavé:	myasténia

Ochorenia oka

časté:	rozmazané videnie, fotofóbia, poruchy oka
menej časté:	katarakta
veľmi zriedkavé:	slepota

Poruchy ucha a vnútorného ucha

časté:	tinitus
menej časté:	hypoakúzia
zriedkavé:	neurosenzorická hluchota
veľmi zriedkavé:	zhoršenie sluchu

Poruchy srdca

časté:	poruchy ischemickej koronárnej artérie, tachykardia
menej časté:	ventrikulárna arytmia a zástava srdca, srdcové zlyhanie, kardiomyopatia, ventrikulárna hypertrofia, supraventrikulárna arytmia, palpitácia, abnormálne vyšetrenie EKG, abnormálne vyšetrenie srdcového rytmu a tepu
zriedkavé:	perikardiálna efúzia
veľmi zriedkavé:	abnormálny echokardiogram

Cievne poruchy

veľmi časté:	hypertenzia
časté:	krvácanie, trombembolické a ischemické príhody, periférne cievne poruchy, hypotenzné cievne poruchy
menej časté:	infarkt myokardu, venózna trombóza končatín, šok

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté:	dyspnoe, parenchymové pľúcne poruchy, pleurálny eflúzia, faringitída, kašeľ, prekrvenie nosa a zápaly
menej časté:	respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma
zriedkavé:	syndróm akútnej respiračnej poruchy

Gastrointestinálne poruchy

veľmi časté:	hnačka, nausea
časté:	zápaly gastrointestinálneho traktu, perforácie a vredy gastrointestinálneho traktu, krvácanie gastrointestinálneho traktu, stomatitída a ulcerácia, ascites, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, dyspeptické príznaky, zápcha, plynatosť, distenzia, únik stolice, gastrointestinálne príznaky
menej časté:	paralytický ileus, peritonitída, akútna a chronická pankreatitída, zvýšená amyláza v krvi, ochorenie gastroezofagálneho refluxu, spomalené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé:	neúplný ileus, pankreatické pseudocysty

Poruchy pečene a žľových ciest

časté:	abnormality pečenej funkcie a enzýmov, cholestáza a žltáčka, poškodenie pečenej buniek a žltáčka, cholangitída
zriedkavé:	trombóza artérie pečene, veno-okluzívne ochorenie pečene
veľmi zriedkavé:	zlyhanie pečene, stenóza žľovodov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

časté: pruritus, vyrážka, alopecia, akné, zvýšené potenie
menej časté: dermatitída, fotosenzitivita
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
veľmi zriedkavé: Stevens Johnsonov syndróm

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí

časté: artralgia, svalové kŕče, bolesti končatín, bolesti chrbta
menej časté: poruchy kĺbov

Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek
časté: zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, oligúria, tubulárna nekróza obličiek, toxická nefropatia, abnormality močových ciest, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu
menej časté: anúria, hemolytický uremický syndróm
veľmi zriedkavé: nefropatia, hemoragická cystitída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

veľmi zriedkavé: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: astenické stavy, horúčkovité stavy, edém, bolesť a nepokoj, zvýšená alkalická fosfatáza krvi, zvýšená hmotnosť, narušené vnímanie telesnej teploty
menej časté: zlyhanie mnohých orgánov, ochorenia podobné chrípke, teplotná neznášanlivosť, pocit tlaku na hrudi, pocit nervozity, neobvyklé pocity, zvýšenie laktátu dehydroegnázy v krvi, zníženie hmotnosti
zriedkavé: smäd, úpadok, zvieranie hrudníka, znížená pohyblivosť, vredy
veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

Úrazy, otravy a komplikácie

časté: primárna dysfunkcia transplantáčného štepu

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania; so symptómami tras, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, infekcie, žihľavka, letargia, zvýšená koncentrácia močovínového dusíka v krvi a zvýšená koncentrácia kreatinínu v sére a zvýšené hladiny aminotransferázy.

Špecifické antidótum na liečbu <(Vymyslený) názov lieku> nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, musia sa urobiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe molekulovej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny erytrocytov a plazmy, sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. V jednotlivých prípadoch s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. Pri perorálnej intoxikácii, môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: makrolidové imunopresívum, ATC kód: L04A A05

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Predpokladá sa, že na molekulovej úrovni účinok takrolimusu sprostredkuje väzba na cytozólóvy proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii signálu

na transdukčnej dráhe T-buniek, ktorá je závislá od vápnika. Tým bráni transkripcii oddeleného setu génov lymfokínu.

Takrolimus je silne účinné imunosupresívum, jeho aktivita sa dokázala *in vitro* a *in vivo* experimentmi.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štepu. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a T-pomocných-buniek závislých od proliferácie B-buniek, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ -interferón) a expresiu receptora interleukínu-2.

Výsledky z publikovaných údajov z iných primárnych orgánových transplantácií

<(Vymyslený) názov lieku> sa začína akceptovať aj ako primárne imunosupresívum po transplantácii pankreasu, pľúc a po črevných transplantáciách. V prospektívnych publikovaných štúdiách sa takrolimus sledoval ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po intestinálnej transplantácii. Súhrnne, bezpečnostný profil takrolimusu v týchto publikovaných štúdiách sa javil podobne tomu, ktorý bol zaznamenaný vo veľkých štúdiách, kde sa takrolimus použil v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú sumarizované ďalej.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza novej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus alebo cyklosporín. Terapia takrolimusom sa začínala ako intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň.

V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimusom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5% verzus 22,6%) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86% verzus 8,57%). Prežívanie po jednom roku bolo 80,8% v takrolimusovej a 83% v cyklosporínovej skupine (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

V inej randomizovanej štúdií bolo 66 pacientov liečených takrolimusom voči 67 pacientom liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začínal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 83% pacientov v takrolimusovej a 71% pacientov v cyklosporínovej skupine, po dvoch rokoch 76% voči 66%. Akútnych rejekčných epizód na 100 paciento-dní bolo numericky menej v takrolimusovej (0,85 epizód) ako v cyklosporínovej skupine (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7% pacientov v takrolimusovej skupine v porovnaní s 38,0% pacientov v cyklosporínovej skupine ($p = 0,025$). Signifikantne viacej pacientov liečených cyklosporínom ($n = 13$) vyžadovalo prevedenie na takrolimus ako u pacientov liečených takrolimusom na cyklosporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

V ďalšej štúdií v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov v takrolimusovej voči 24 pacientom v cyklosporínovej skupine. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 73,1% v takrolimusovej voči 79,2% v cyklosporínovej skupine. Bez akútnej rejekcie bolo viacej pacientov v takrolimusovej skupine po 6 mesiacoch (57,7% verzus 45,8%) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50% verzus 33,3%) (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

V troch štúdiách bolo podobné prežívanie. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimusu vo všetkých troch štúdiách a v jednej štúdií zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis oblitreans s takrolimusom.

Transplantácia pankreasu

V multicentrickej štúdií sa zúčastnilo 205 pacientov, ktorým bol simultánne transplantovaný pankreas a oblička, boli randomizovaní na takrolimus ($n=103$) alebo na cyklosporín ($n=102$). Počiatočná perorálna dávka podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľové hladiny 8 až 15 ng/ml od 5. dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Prežívanie pankreasu bolo signifikantne vyššie s takrolimusom: 91,3% verzus 74,5% s cyklosporínom ($p < 0,0005$), kým prežívanie obličkového štepu bolo v oboch skupinách podobné. Celkom bol u 34 pacientov zmenená liečba z cyklosporínu na takrolimus, kým len 6 takrolimusových pacientov vyžadovalo alternatívnu liečbu (Bechstein et al., *Transplantation* 2004;77:1221).

Intestinálna transplantácia

Informácie publikované z jedného centra týkajúce sa používania takrolimusu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí dostávali takrolimus a prednizon preživalo 75% po 1 roku, 54% po 5 rokoch a 42% po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimusu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali so zvyšujúcimi sa skúsenosťami počas 11 rokov. Predpokladá sa, že množstvo inovácií, napr. techniky na skorú detekciu Epstein-Barr (EBV) a CMV infekcií, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie interleukin-2 antagonistu daclizumabu, nižšie počiatočné dávky takrolimusu s cieľovými hladinami 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie štetu prispieva k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii v priebehu času (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať cez gastrointestinálny trakt. Po orálnom podaní lieku <(Vymyslený) názov lieku> kapsule sa dosiahne maximum koncentrácie (C_{max}) v krvi približne za 1 – 3 hodiny. U niektorých pacientov sa zdá, že takrolimus sa absorbuje kontinuálne dlhú dobu za vzniku relatívne plochého absorpčného profilu. Stredná perorálna biologická dostupnosť takrolimusu je v rozsahu 20% - 25%.

Po perorálnom podaní (0,30 mg/kg/deň) pacientom s transplantovanou pečeňou sa u väčšiny pacientov dosiahne rovnovážna koncentrácia <(Vymyslený) názov lieku> do 3 dní.

U zdravých jedincov <(Vymyslený) názov lieku> 0,5 mg, <(Vymyslený) názov lieku> 1 mg a <(Vymyslený) názov lieku> 5 mg tvrdé kapsuly boli bioekvivalentné, keď sa podávali v ekvivalentných dávkach.

Miera a rozsah absorpcie takrolimusu je najväčšia pri stabilnom stave. Prítomnosť potravy znižuje mieru aj rozsah absorpcie takrolimusu, účinok je najefektívnejší po prijatí vysoko-mastného jedla. Účinok jedla vysoko bohatého na uhľohydráty je menej efektívny.

U pacientov so stabilným transplantátom pečene bola biologická dostupnosť <(Vymyslený) názov lieku> znížená, keď sa podával po jedle so stredným obsahom tuku (34% kalórii). Zníženie AUC (27%) a C_{max} (50%) a zvýšenie t_{max} (173%) v celej krvi bolo evidentné.

Podľa výsledkov zo štúdie na pacientoch so stabilným transplantátom pečene, ktorým bol podaný <(Vymyslený) názov lieku> okamžite po skončení štandardných kontinentálnych raňajok, bol účinok na perorálnu biodostupnosť menší. Bolo evidentné zníženie AUC (2 až 12%) a C_{max} (15 až 38%) a zvýšenie t_{max} (38 až 80%) v celej krvi.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu <(Vymyslený) názov lieku>.

Medzi AUC a hladinami v celej krvi pri rovnováhe je výrazná korelácia. Monitorovanie hladín v celej krvi preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia a eliminácia

Distribúcia takrolimusu sa po intravenóznei infúzii u ľudí môže hodnotiť ako dvojfázová.

V systémovej cirkulácii sa takrolimus viaže silne na erytrocyty v distribučnom pomere celá krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne (> 98,8%) viaže na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín.

Takrolimus sa rozsiahle distribuuje v tele. Rovnovážny distribučný objem založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na celej krvi sú priemerne 47,6 l.

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov priemerný telesný klírens (TBC) stanovený z koncentrácií v celej krvi bol 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h resp. 3,9 l/h. Pediatrickí recipienti pečene mali TBC približne dvojnásobné v porovnaní s dospelými pacientmi s transplantovanou pečeňou. Predpokladá sa, že také faktory ako nízky hematokrit a hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimusu, alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu sú zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimusu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je stredný polčas v celej krvi približne 43 hodín. U dospelých a pediatrických pacientov s transplantátom pečene je priemerne 11,7 hodiny,

resp. 12,4 hodiny v porovnaní s 15,6 hodiny u dospelých recipientov transplantátu obličky. Zvýšená rýchlosť klírensu prispieva ku kratšiemu polčasu pozorovanému u recipientov transplantátu.

Metabolizmus a biotransformácia

Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4. Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jedeného z nich sa preukázala in vitro imunosupresívna aktivita podobná ako u takrolimusu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v krvnom obeh. Vzhľadom na to, sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimusu.

Eliminácia

Po intravenóznom a perorálnom podaní ¹⁴C-značeného takrolimusu sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2% rádioaktivity sa eliminovalo močom. Menej ako 1% nezmeneného takrolimusu sa detegovalo v moči a stolici, čo indikuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obličky a pankreas sú orgány, ktoré boli hlavne postihnuté pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch. U potkanov takrolimus spôsobil toxický účinok na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimusu. Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré majú významnú toxicitu pre matku zvierat.

U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc vrátane pôrodu a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast.

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimusu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

[Má byť vyplnené národne]

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg/ml infúzny koncentrát

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Má byť vyplnené národne]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu príjemcov štepu pečene, obličiek a srdca.

Liečba rejekcie štepu rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba <(Vymyslený) názov lieku> si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Liek môžu predpísať a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a s manažmentom transplantovaných pacientov.

Všeobecné odporúčania

Počiatočné odporúčané dávkovanie uvedené ďalej je určené len ako návod. Dávkovanie <(Vymyslený) názov lieku> má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené sledovaním jeho hladiny v krvi (pozri ďalej na odporúčané cieľové koncentrácie v celej krvi). Ak sú zjavné príznaky rejekcie, musí sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu.

<(Vymyslený) názov lieku> sa môže podávať intravenózne alebo perorálne. Dávkovanie sa zvyčajne môže začať perorálne; ak je to potrebné, obsah kapsule sa suspenduje vo vode, podáva sa nazogastrickou sondou.

<(Vymyslený) názov lieku> sa bežne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi v počiatočnom pooperačnom období. Dávka <(Vymyslený) názov lieku> sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu.

Spôsob podania

Koncentrát sa môže použiť na intravenóznou infúziu iba po nariadení vhodným médiom (pozri časť 6.6).

Trvanie liečby

Pacienti sa majú previesť z intravenóznej liečby na perorálnu tak rýchlo, ako to umožňujú individuálne podmienky. Intravenózna liečba by nemala trvať dlhšie ako 7 dní.

Odporúčané dávkovanie – transplantácia pečene

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

Perorálna terapia <(Vymyslený) názov lieku> sa má začať dávkou 0,10 – 0,20 mg/kg/deň podanou v dvoch dávkach (napr.: ráno a večer). Aplikácia má začať približne 12 hodín od ukončenia operácie. Ak sa dávka kvôli klinickému stavu pacienta nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,01 – 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Profylaxia rejekcie transplantátu - deti

Počiatočná perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má rozdeliť do dvoch dávok (napr.: ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podávanie, má sa podať intravenózna dávka 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a deti

Dávky <(Vymyslený) názov lieku> sa v období po transplantácii zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť liečbu súbežne podávanými imunosupresívami, čo vedie k monoterapii <(Vymyslený) názov lieku>. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimusu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Zvýšené dávky <(Vymyslený) názov lieku>, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátke aplikácie mono-/polyklonálnych protilátok sa používajú na zvládnutie rejekčných epizód. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr.: zvýraznené nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku <(Vymyslený) názov lieku> znížiť.

Pri zmene na <(Vymyslený) názov lieku> sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na <(Vymyslený) názov lieku>, pozri v časti “Dávkovanie u špecifickej populácie pacientov”.

Odporúčené dávkovanie – transplantácia obličiek

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

Perorálna imunosupresia <(Vymyslený) názov lieku> sa má začať dávkou 0,20 – 0,30 mg/kg/deň, ktorá sa podá ako dve rozdelené dávky (napr. ráno a večer). Aplikácia sa má začať do 24 hodín po ukončení chirurgického zákroku.

Ak sa kvôli klinickému stavu pacienta dávka nemôže podať perorálne, má sa začať intravenózna liečba dávkou 0,05 – 0,10 mg/kg/deň ako kontinuálna 24 hodinová infúzia.

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

Počiatočná perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má aplikovať v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne dávkovanie, počiatočná intravenózna dávka 0,075 – 0,100 mg/kg/deň sa má aplikovať ako 24 hodinová infúzia.

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a deti

Dávky <(Vymyslený) názov lieku> sa v období po transplantácii znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu, čo vedie k duálnej terapii, ktorej základom je <(Vymyslený) názov lieku>. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimusu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Zvýšené dávky <(Vymyslený) názov lieku>, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátke aplikácie mono-/polyklonálnych protilátok sa používajú na zvládnutie rejekčných epizód. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity (napr.: zvýraznené nežiaduce účinky – pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku <(Vymyslený) názov lieku> znížiť.

Pri zmene na <(Vymyslený) názov lieku> sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou na primárnu imunosupresiu.

Informácie o zmene z cyklosporínu na <(Vymyslený) názov lieku>, pozri v časti “Dávkovanie u špecifickej populácie pacientov”.

Odporúčené dávkovanie – transplantácia srdca

Profylaxia rejekcie transplantátu – dospelí

<(Vymyslený) názov lieku> sa môže použiť s indukciou protilátok (dajme tomu pretože sa oneskoril začiatok liečby s <(Vymyslený) názov lieku>) alebo u klinicky stabilných pacientov bez indukcie protilátok.

Po indukcii protilátok môže začať perorálna liečba <(Vymyslený) názov lieku> v dávke 0,075 mg/kg/deň podaná v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer). Aplikácia má začať do 5 dní po ukončení operácie, ihneď ako je klinický stav pacienta stabilizovaný. Ak klinický stav

pacienta neumožňuje perorálne dávkovanie, počiatočná intravenózna dávka 0,01 – 0,02 mg/kg/deň sa má aplikovať ako 24 hodinová infúzia.

Bol publikovaný alternatívny postup, kde perorálny takrolimus bol podaný za 12 hodín po operácii. Tento prístup bol určený pre pacientov bez orgánovej dysfunkcie (napr. renálna dysfunkcia).

V spomínanom prípade bola použitá počiatočná perorálna dávka takrolimusu 2 až 4 mg na deň v kombinácii s mykofenolát morfetilom a kortikostereoidmi alebo sirolimusom a kortikostereoidmi.

Profylaxia rejekcie transplantátu – deti

V pediatrickej transplantácii srdca sa <(Vymyslený) názov lieku> používa s indukciou protilátok, alebo bez indukcie.

Ak sa u pacientov bez indukcie protilátok, liečba <(Vymyslený) názov lieku> začína intravenózne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,03 – 0,05 mg/kg/deň ako kontinuálna 24-hodinová infúzia, s cieľom dosiahnuť koncentráciu takrolimusu v celej krvi 15 - 25 ng/ml. Pacienti sa majú prestaviť na perorálnu liečbu tak rýchlo, ako je to klinicky možné. Prvá perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať 8 až 12 hodín po prerušení intravenózneho liečby.

Ak sa po indukcii protilátok liečba <(Vymyslený) názov lieku> začína perorálne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,10 – 0,30 mg/kg/deň podávaná v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer).

Úprava dávkovania počas obdobia po transplantácii u dospelých a deti

Dávky <(Vymyslený) názov lieku> sa zvyčajne v období po transplantácii znižujú. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimusu a vyžadovať úpravu dávkovania.

Liečba rejekcie – dospelí a deti

Zvýšené dávky <(Vymyslený) názov lieku>, doplnková liečba kortikosteroidmi a krátke aplikácie mono-/polyklonálnych protilátok sa používajú na zvládnutie rejekčných epizód.

U dospelých pacientov prestavených na <(Vymyslený) názov lieku> sa má počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň podávať v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer).

U pediatrických pacientov prestavených na <(Vymyslený) názov lieku>, sa má počiatočná perorálna dávka 0,20 – 0,30 mg/kg/deň podávať v dvoch rozdelených dávkach (napr.: ráno a večer).

Informácie o zmene z cyklosporínu na <(Vymyslený) názov lieku>, pozri v časti “Dávkovanie u špecifickej populácie pacientov”.

Odporúčané dávkovanie – liečba rejekcie, iné aloštedy

Odporúčané dávkovanie pre transplantáciu pľúc, pankreasu a čreva, je založené na očakávaných údajoch klinického skúšania. U pacientov po transplantácii pľúc sa <(Vymyslený) názov lieku> použil v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov po transplantácii pankreasu v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a po transplantácii čriev v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Stanovenie dávky u špecifických populácií

Pacienti s poruchou pečene

U pacientov so závažnou poruchou pečene môže byť potrebné zníženie dávky na udržanie hladín v odporúčanom cieľovom rozpätí.

Pacienti s poruchou obličiek

Renálna funkcia neovplyvňuje farmakokinetiku takrolimusu, preto sa nevyžaduje zníženie dávky. Vzhľadom na to, že takrolimus má nefrotoxický potenciál, odporúča sa pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva moču).

Pediatrickí pacienti

Pediatrickí pacienti zvyčajne vyžadujú dávky 1½ - 2 násobne vyššie ako sú dávky pre dospelých na dosiahnutie podobných hladín v krvi.

Starší pacienti

Doteraz nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že by sa dávka u starších pacientov mala upraviť.

Prestavenie z cyklosporínu

Je potrebná starostlivosť o pacientov, ktorí sa prestavujú z liečby založenej na cyklosporíne na liečbu založenú na <(Vymyslený) názov lieku> (pozri časť 4.4 a 4.5). Liečba <(Vymyslený) názov lieku> sa má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Dávkovanie sa má spomaliť, pri zvýšených hladinách cyklosporínu v krvi. Liečba <(Vymyslený) názov lieku> sa má

prakticky začať 12 - 24 hodín po ukončení podávania cyklosporínu. Po zmene sa má pokračovať v sledovaní hladiny cyklosporínu v krvi, pretože klírens cyklosporínu môže byť ovplyvnený.

Odporúčania na dosiahnutie cielenej koncentrácie v krvi

Dávkovanie musí byť primárne založené na klinickom hodnotení rejeckie a tolerancii u každého jednotlivého pacienta.

Na stanovenie koncentrácie takrolimusu v krvi je dostupných niekoľko imunotestov ako prostriedkov na optimalizáciu dávkovania, vrátane poloautomatického mikročasticového enzýmového imunostanovenia (MEIA). Porovnanie koncentrácií publikovaných v literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa musí zhodnotiť opatrne a na základe znalosti použitej metódy.

V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v celej krvi monitorujú použitím imunometód.

Hladina takrolimusu v krvi sa má sledovať počas celého potransplantačného obdobia. Ak sa takrolimus podáva perorálne, jeho hladina sa má stanoviť približne po 12 hodinách, tesne pred podaním nasledujúcej dávky. Frekvencia monitorovania v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že <(Vymyslený) názov lieku> je liekom s nízkym klírensom, dávkovací režim sa môže prispôbiť aj niekoľko dní predtým, ako sa prejavia zmeny hladiny v krvi. Hladiny liečiva sa v skorom potransplantačnom období majú sledovať približne 2 razy za týždeň, neskôr pravidelne počas celého udržiavacej liečby. Hladiny takrolimusu v krvi sa majú sledovať aj po úprave dávky, zmenách imunosupresívneho režimu alebo počas súbežnej liečby s liečivami, ktoré môžu meniť koncentráciu takrolimusu v krvi (pozri časť 4.5).

Analýzy výsledkov klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, keď sa hladina takrolimusu v krvi udržiava na hodnotách pod 20 ng/ml. Pri hodnotení jeho hladín v krvi je potrebné vziať do úvahy celkový klinický stav pacienta.

V klinickej praxi sa obvykle vo včasnom potransplantačnom období hladiny takrolimusu v krvi pohybujú v rozsahu 5 – 20 ng /ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 ng/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Následne počas udržiavacej liečby by koncentrácie v krvi mali byť v rozmedzí 5 – 15 ng/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na takrolimus alebo iné makrolidy.

Precitlivosť na niektorú z pomocných látok <Má byť vyplnené národne - hlavne hydrogencinomakrogol alebo štruktúrne príbuzné zlúčeniny.>

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas počiatočného potransplantačného obdobia sa musia rutinne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologický a vizuálny status, hladina krvného cukru na lačno, elektrolyty (hlavne draslík), testy na hodnotenie funkcií pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, plazmatické proteíny. Pokiaľ by sa zistili klinicky závažné zmeny, musí sa uvažovať o úprave imunosupresívneho režimu.

Má sa vyhnúť rastlinným prípravkom obsahujúcim ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo iným rastlinným prípravkom pri užívaní <(Vymyslený) názov lieku> kvôli riziku interakcií, ktoré vedú k poklesu koncentrácie takrolimusu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimusu (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Pretože hladina takrolimusu v krvi sa môže výrazne meniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácie takrolimusu počas príhod hnačky.

Má sa vyhnúť súbežnému podaniu cyklosporínu a takrolimusu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimusu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín (pozri časť 4.2 a 4.5).

Veľmi vzácne sa vyskytla hypertrofia komory alebo hypertrofia septa, zaznamenané ako kardiomyopatie. Vo väčšine prípadov boli reverzibilné, vyskytli sa hlavne u detí, ktoré mali oveľa vyššie hladiny takrolimusu v krvi ako sú odporúčané maximálne hladiny. K iným faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšenie rizika týchto klinických stavov patria existujúce ochorenia srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, nadmerný prívod tekutín a edémy. Vysoko rizikovní pacienti, hlavne malé deti a pacienti, ktorí dostávajú výrazne vysoké dávky

imunosupresív sa musia taktiež sledovať použitím takých postupov ako je echokardiografia alebo EKG pred a po transplantácii (napr.: na začiatku každé tri mesiace, neskôr v 9 – 12 mesačných intervaloch). Pokiaľ by sa vyvinuli abnormality, musí sa uvažovať o znížení dávky <(Vymyslený) názov lieku>, alebo zmene liečby iným imunosupresívom. Takrolimus môže predĺžiť QT interval, ale v súčasnosti chýbajú preukázateľné dôkazy o zapríčinení Torsades de Pointes. Opatrne sa musí postupovať u pacientov s diagnózou alebo pri podozrení na vrodený syndróm dlhého QT intervalu.

U pacientov liečených <(Vymyslený) názov lieku> sa zaznamenal vznik lymfoproliferatívnych ochorení spojených s EBV. U pacientov so zmenenou terapiou <(Vymyslený) názov lieku> nesmú dostávať súčasne aj antilymfocytárnu liečbu. U veľmi malých (< 2 roky) EBV - VCA-negatívnych detí sa zaznamenalo zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. Tejto skupine pacientov sa preto ešte pred začiatkom liečby <(Vymyslený) názov lieku> musí zistiť sérologia EBV - VCA. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajúť niekoľko mesiacov, čo je nie samo o sebe indikáciou lymfoproliferatívneho ochorenia alebo lymfómu.

Rovnako ako u iných imunosupresív, z dôvodov potenciálneho rizika malígnych kožných zmien sa má obmedzovať expozícia voči slnečnému svetlu a UV svetlu nosením ochranného odevu a používaním krémov s vysokým ochranným faktorom.

Riziko sekundárneho karcinómu je nezistené rovnako ako u iných silných imunosupresívnych zlúčenín (pozri časť 4.8).

Pokiaľ by sa rekonštituovaný <(Vymyslený) názov lieku> 5 mg /ml infúzny koncentrát náhodne podal arteriálne alebo perivazálne, v mieste podania môže vzniknúť podráždenie.

[Má byť vyplnené národne]

<(Vymyslený) názov lieku> 5 mg /ml infúzneho koncentráta obsahuje hydrogenicinomakrogol, ktorý bol hlásený v súvislosti s anafilaktickými reakciami. Preto je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí predtým dostávali prípravky obsahujúce deriváty hydrogenicinomakrogolu, buď intravenóznou injekciou alebo infúziou a u pacientov s alergickou preddispozíciou. Riziko anafilaxie sa môže byť znížené pomalou infúziou po rekonštitúcii <(Vymyslený názov lieku> 5 mg/ml infúzneho koncentráta alebo predchádzajúcim podaním antihistaminík.

Má sa brať do úvahy aj koncentrácia alkoholu (638 mg na ml) v <(Vymyslený názov lieku> 5 mg/ml infúzneho koncentráta.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie metabolizmu

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečeňovým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie liekov alebo rastlinných prípravkov, ktoré inhibujú alebo indukujú CYP3A4 môže ovplyvniť metabolizmus takrolimusu a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladiny v krvi. Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4, sa preto odporúča sledovať hladiny takrolimusu v krvi a nastaviť vhodnú dávku takrolimusu na udržanie rovnakej expozície (pozri časť 4.2 a 4.4).

Inhibítory metabolizmu

U nasledujúcich látok bolo klinicky dokázané, že zvyšujú hladiny takrolimusu v krvi:

Silné interakcie boli pozorované s antimykotikami ako ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol, s makrolidovým antibiotikom erytromycínom alebo s inhibítormi HIV proteázy (napr. ritonavírom). Súčasné užívanie týchto liečiv si môže vyžadovať zníženie dávky takrolimusu u takmer všetkých pacientov.

Slabšie inetrakcie boli pozorované pri klotrimazole, klaritromycíne, josamycíne, nifedipíne, nikardipíne, diltiazéme, verapamile, danazole, etinylestradiole, omeprazole a nefazodone.

In vitro bolo dokázané, že ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimusu sa ukazujú: bromkriptín, kortizón, dapson, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, mikonazol, midazolam, nilvadipín, noretindron, guanidín, tamoxifen, triacetyloleandomycín.

Bolo preukázané, že grapefruitová šťava zvyšuje hladinu takrolimusu v krvi a preto sa jej má vyhnúť.

Induktory metabolizmu

U nasledovných látok bolo klinicky dokázané, že znižujú hladinu takrolimusu v krvi: silné interakcie boli pozorované s rifampicínom, fenytoínom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*), čo môže vyžadovať zvýšenie dávok takrolimusu skoro u všetkých pacientov. Boli pozorované klinicky významné interakcie s fenobarbitalom. Udržiavacie dávky kortikosteroidov preukázali, že znižujú hladiny takrolimusu v krvi.

Vysoké dávky prednisolu alebo metylprednisolu podávané pri liečbe akútnej rejekcie majú potenciál zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimusu v krvi.

Karbamazepín, metamizol a izoniazid majú potenciál znížiť koncentrácie takrolimusu.

Účinok takrolimusu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy CYP3A4 inhibítor; a preto súbežné užívanie takrolimusu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cez CYP3A4 môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov.

Polčas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergicko/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimusu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimusu pacientom, ktorým už bol podaný cyklosporín (pozri časť 4.2 a 4.4).

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus znižuje klírens kontraceptív na báze steroidov, dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa musí venovať rozhodovaniu o užívaní kontraceptív.

Sú k dispozícii len obmedzené vedomosti o interakcii medzi takrolimusom a statínmi. Údaje, ktoré sú k dispozícii ukazujú, že farmakokinetika statinov sa väčšinou nemení pri súbežnom podaní s takrolimusom.

Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť polčas fentobarbitalu a antipyrínu.

Iné interakcie, ktoré viedli ku klinicky škodlivým účinkom

Súbežné použitie takrolimusu s liekmi, o ktorých je známe, že majú nefrotoxické alebo neurotoxické účinky, môže tieto účinky zvýšiť (napr. aminoglykozidy, inhibitory gyrázy, vankomycín, kotrimoxazol, nesteroidné antireumatiká, ganciklovir a aciklovir).

Zvýšená nefrotoxicita bolo pozorovaná po podaní amfotericínu B a ibuprofénu v spojení s takrolimusom.

Keďže liečba takrolimusom môže byť spojená s hyperkaliémiou, alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, má sa eliminovať vysoký príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén, alebo spironolakón).

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimusom môže byť menej účinné. Má sa eliminovať použitie živých atenuovaných vakcín.

Väzba na bielkoviny

Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Musia sa zväziť možné interakcie s inými liekmi, o ktorých je známe, že vykazujú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (napr. nesteroidné antireumatiká, preorálne podávané antikoagulanciá, alebo perorálne podávané antidiabetiká).

4.6 Gravidita a laktácia

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus môže prechádzať cez placentu. Obmedzené údaje získané od príjemcov transplantovaných orgánov nepreukazujú zvýšené riziko nežiaducich účinkov na priebeh a ukončenie gravidity pri liečbe takrolimusom v porovnaní s inými imunosupresívnymi liekmi. V súčasnosti, nie sú dostupné žiadne ďalšie významné epidemiologické údaje. Ak zohľadníme potrebu liečby, takrolimus môže byť podaný gravidnej žene, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva ak očakávaný prospech vyváži potenciálne riziko pre plod. V prípade vystavenia nenarodeného jedinca (*in utero*) pôsobeniu liečiva sa odporúča monitoring novorodenca pre prípad eventuality nežiaducich účinkov takrolimusu (obzvlášť účinky na obličky). Existuje riziko predčasného pôrodu (< 37. týždeň) rovnako ako hyperkaliémia u novorodencov, hoci táto sa uvedie do normálu spontánne.

U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3). Takrolimus mal vplyv na plodnosť samcov potkana (pozri časť 5.3).

Laktácia

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus sa prechádza do materského mlieka. Škodlivý vplyv na novorodenca sa nemôže vylúčiť, ženy nemajú užívať <(Vymyslený) názov lieku> počas laktácie.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Profil nežiaducich účinkov spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažko stanoviť kvôli základnému ochoreniu a súbežnému používaniu viacnásobnej medicíny.

Mnohé nežiaduce účinky uvedené ďalej sú reverzibilné a/alebo odpovedajú na zníženie dávky. Ukazuje sa, že s perorálnym podávaním je spojená nižšia incidencia nežiaducich účinkov v porovnaní s intravenóznym použitím. Nežiaduce účinky sú uvedené v klesajúcom poradí výskytu: veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1 000, <1/100); zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000, zahŕňajúce jednotlivé hlásenia).

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných imunosupresívnych zlúčenín, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Pribeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované ako aj lokálne infekcie.

Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)

Pacienti, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba sú vystavení zvýšenému riziku, že sa u nich rozvinú malígne novotvary. Vo vzťahu k liečbe takrolimusom bola hlásená benígna ako aj malígna neoplazma vrátane EBV-pridružených lymfoproliferatívnych porúch a kožných malígnych novotvarov.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté: anémia, leukopénia, trombocytopénia, leukocytóza, abnormálne výsledky testov červených krviniek
menej časté: koagulopatia, abnormálne výsledky koagulácie a krvácania, pancytopenia, neutropénia
zriedkavé: trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorým bol podávaný takrolimus boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé: hirsutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté: hyperglykémia, diabetes mellitus, hyperkaliémia
časté: hypomagnezémia, hypofosfatémia, hypokaliémia, hypokalciémia, hyponatriémia, nadmerné zavodňovanie, hypeurikémia, znížená chuť do jedla, anorexia, metabolická acidóza, hyperlipidémia, hypercholesterolémia, hypertriacylglyceridémia a iné abnormality elektrolytov
menej časté: dehydratácia, hypoproteinémia, hyperfosfatémia, hypoglykémia

Psychické poruchy

veľmi časté:	nespavosť
časté:	prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresia, depresívna nálada, poruchy nálady a znepokojenie, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy
menej časté:	psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté:	trisaška, bolesti hlavy
časté:	záchvaty, poruchy vedomia, parestézia a dyzestézia, periférna neuropatia, závraty, zhoršenie písania, poruchy nervového systému
menej časté:	kóma, hemorágia centrálného nervového systému a cerebróvaskulárne príhody, paralýza a paréza, encefalopatia, rečové a jazykové abnormality, amnézia
zriedkavé:	hypertónia
veľmi zriedkavé:	myasténia

Ochorenia oka

časté:	rozmazané videnie, fotofóbia, poruchy oka
menej časté:	katarakta
veľmi zriedkavé:	slepota

Poruchy ucha a vnútorného ucha

časté:	tinitus
menej časté:	hypoakúzia
zriedkavé:	neurosenzorická hluchota
veľmi zriedkavé:	zhoršenie sluchu

Poruchy srdca

časté:	poruchy ischemickej koronárnej artérie, tachykardia
menej časté:	ventrikulárna arytmia a zástava srdca, srdcové zlyhanie, kardiomyopatia, ventrikulárna hypertrofia, supraventrikulárna arytmia, palpitácia, abnormálne vyšetrenie EKG, abnormálne vyšetrenie srdcového rytmu a tepu
zriedkavé:	perikardiálna efúzia
veľmi zriedkavé:	abnormálny echokardiogram

Cievne poruchy

veľmi časté:	hypertenzia
časté:	krvácanie, trombembolické a ischemické príhody, periférne cievne poruchy, hypotenzné cievne poruchy
menej časté:	infarkt myokardu, venózna trombóza končatín, šok

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté:	dyspnoe, parenchýmové pľúcne poruchy, pleurálny eflúzia, faryngitída, kašeľ, prekrvenie nosa a zápaly
menej časté:	respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma
zriedkavé:	syndróm akútnej respiračnej poruchy

Gastrointestinálne poruchy

veľmi časté:	hnačka, nausea
časté:	zápaly gastrointestinálneho traktu, perforácie a vredy gastrointestinálneho traktu, krvácanie gastrointestinálneho traktu, stomatitída a ulcerácia, ascites, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, dyspeptické príznaky, zápcha, plynatosť, distenzia, únik stolice, gastrointestinálne príznaky
menej časté:	paralytický ileus, peritonitída, akútna a chronická pankreatitída, zvýšená amyláza v krvi, ochorenie gastroezofagálneho reflux, spomalené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé:	neúplný ileus, pankreatické pseudocysty

Poruchy pečene a žlčových ciest

časté: abnormality pečňových funkcií a enzýmov, cholestáza a žltáčka, poškodenie pečňových buniek a žltáčka, cholangitída
zriedkavé: trombóza artérie pečene, veno-okluzívne ochorenie pečene
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene, stenóza žľčovodov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

časté: pruritus, vyrážka, alopecia, akné, zvýšené potenie
menej časté: dermatitída, fotosenzitivita
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
veľmi zriedkavé: Stevens Johnsonov syndróm

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí

časté: artralgia, svalové kŕče, bolesti končatín, bolesti chrbta
menej časté: poruchy kĺbov

Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek
časté: zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, oligúria, tubulárna nekróza obličiek, toxická nefropatia, abnormality močových ciest, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu
menej časté: anúria, hemolytický uremický syndróm
veľmi zriedkavé: nefropatia, hemoragická cystitída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

veľmi zriedkavé: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: astenické stavy, horúčkovité stavy, edém, bolesť a nepokoj, zvýšená alkalická fosfatáza krvi, zvýšená hmotnosť, narušené vnímanie telesnej teploty
menej časté: zlyhanie mnohých orgánov, ochorenia podobné chrípke, teplotná neznášanlivosť, pocit tlaku na hrudi, pocit nervozity, neobvyklé pocity, zvýšenie laktátu dehydrogenázy v krvi, zníženie hmotnosti
zriedkavé: smäd, úpadok, zvieranie hrudníka, znížená pohyblivosť, vrede
veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

Úrazy, otravy a komplikácie

časté: primárna dysfunkcia transplantačného štepu

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania; so symptómami tras, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, infekcie, žihľavka, letargia, zvýšená koncentrácia močovínového dusíka v krvi a zvýšená koncentrácia kreatinínu v sére a zvýšené hladiny aminotransferázy.

Špecifické antidótum na liečbu <(Vymyslený) názov lieku> nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, musia sa urobiť všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe molekulevej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny erytrocytov a plazmy, sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. V jednotlivých prípadoch s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. Pri perorálnej intoxikácii, môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: makrolidové imunosupresívum, ATC kód: L04A A05

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Predpokladá sa, že na molekulovej úrovni účinok takrolimusu sprostredkuje väzba na cytozólóv proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii signálu na transdukčnej dráhe T-buniek, ktorá je závislá od vápnika. Tým bráni transkripcii oddeleného setu génov lymfokínu.

Takrolimus je silne účinné imunosupresívum, jeho aktivita sa dokázala *in vitro* a *in vivo* experimentmi.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štepu. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a T-pomocných-buniek závislých od proliferácie B-buniek, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ -interferón) a expresiu receptora interleukínu-2.

Výsledky z publikovaných údajov z iných primárnych orgánových transplantácií

<(Vymyslený) názov lieku> sa začína akceptovať aj ako primárne imunosupresívum po transplantácii pankreasu, pľúc a po črevných transplantáciách. V prospektívnych publikovaných štúdiách sa takrolimus sledoval ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po intestinálnej transplantácii. Súhrnne, bezpečnostný profil takrolimusu v týchto publikovaných štúdiách sa javil podobne tomu, ktorý bol zaznamenaný vo veľkých štúdiách, kde sa takrolimus použil v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú sumarizované ďalej.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza novej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus alebo cyklosporín. Terapia takrolimusom sa začínala ako intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimusom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5% verzus 22,6%) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86% verzus 8,57%). Prežívanie po jednom roku bolo 80,8% v takrolimusovej a 83% v cyklosporínovej skupine (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

V inej randomizovanej štúdií bolo 66 pacientov liečených takrolimusom voči 67 pacientom liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začínal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 83% pacientov v takrolimusovej a 71% pacientov v cyklosporínovej skupine, po dvoch rokoch 76% voči 66%. Akútnych rejekčných epizód na 100 paciento-dní bolo numericky menej v takrolimusovej (0,85 epizód) ako v cyklosporínovej skupine (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7% pacientov v takrolimusovej skupine v porovnaní s 38,0% pacientov v cyklosporínovej skupine ($p = 0,025$). Signifikantne viacej pacientov liečených cyklosporínom ($n = 13$) vyžadovalo prevedenie na takrolimus ako u pacientov liečených takrolimusom na cyklosporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

V ďalšej štúdií v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov v takrolimusovej voči 24 pacientom v cyklosporínovej skupine. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 73,1% v takrolimusovej voči 79,2% v cyklosporínovej skupine. Bez akútnej rejekcie bolo viacej pacientov v takrolimusovej skupine po 6 mesiacoch (57,7% verzus 45,8%) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50% verzus 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

V troch štúdiách bolo podobné prežívanie. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimusu vo všetkých troch štúdiách a v jednej štúdií zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis oblitreans s takrolimusom.

Transplantácia pankreasu

V multicentrickej štúdií sa zúčastnilo 205 pacientov, ktorým bol simultánne transplantovaný pankreas a oblička, boli randomizovaní na takrolimus ($n=103$) alebo na cyklosporín ($n=102$). Počiatočná

perorálna dávka podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľové hladiny 8 až 15 ng/ml od 5. dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Prežívanie pankreasu bolo signifikantne vyššie s takrolimusom: 91,3% verzus 74,5% s cyklosporínom ($p < 0,0005$), kým prežívanie obličkového štetu bolo v oboch skupinách podobné. Celkom bol u 34 pacientov zmenená liečba z cyklosporínu na takrolimus, kým len 6 takrolimusových pacientov vyžadovalo alternatívnu liečbu (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Intestinálna transplantácia

Informácie publikované z jedného centra týkajúce sa používania takrolimusu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí dostávali takrolimus a prednizon preživalo 75% po 1 roku, 54% po 5 rokoch a 42% po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimusu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali so zvyšujúcimi sa skúsenosťami počas 11 rokov. Predpokladá sa, že množstvo inovácií, napr. techniky na skorú detekciu Epstein-Barr (EBV) a CMV infekcií, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie interleukín-2 antagonistu daclizumabu, nižšie počiatočné dávky takrolimusu s cieľovými hladinami 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie štetu prispieva k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii v priebehu času (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať cez gastrointestinálny trakt. Po orálnom podaní lieku <(Vymyslený) názov lieku> kapsule sa dosiahne maximum koncentrácie (C_{max}) v krvi približne za 1 – 3 hodiny. U niektorých pacientov sa zdá, že sa takrolimus absorbuje kontinuálne dlhú dobu za vzniku relatívne plochého absorpčného profilu. Stredná perorálna biologická dostupnosť takrolimusu je v rozsahu 20% - 25%.

Po perorálnom podaní (0,30 mg/kg/deň) pacientom s transplantovanou pečeňou sa u väčšiny pacientov dosiahne rovnovážna koncentrácia <(Vymyslený) názov lieku> do 3 dní.

U zdravých jedincov <(Vymyslený) názov lieku> 0,5 mg, <(Vymyslený) názov lieku> 1 mg a <(Vymyslený) názov lieku> 5 mg tvrdé kapsuly boli bioekvivalentné, keď sa podávali v ekvivalentných dávkach.

Miera a rozsah absorpcie takrolimusu je najväčšia pri stabilnom stave. Prítomnosť potravy znižuje mieru aj rozsah absorpcie takrolimusu, účinok je najefektívnejší po prijatí vysoko-mastného jedla. Účinok jedla vysoko bohatého na uhl'ohydráty je menej efektívny.

U pacientov so stabilným transplantátom pečene bola biologická dostupnosť <(Vymyslený) názov lieku> znížená, keď sa podával po jedle so stredným obsahom tuku (34% kalórii). Zníženie AUC (27%) a C_{max} (50%) a zvýšenie t_{max} (173%) v celej krvi bolo evidentné.

Podľa výsledkov zo štúdie na pacientoch so stabilným transplantátom pečene, ktorým bol podaný <(Vymyslený) názov lieku> okamžite po skončení štandardných kontinentálnych raňajok, bol účinok na perorálnu biodostupnosť menší. Bolo evidentné zníženie AUC (2 až 12%) a C_{max} (15 až 38%) a zvýšenie t_{max} (38 až 80%) v celej krvi.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu <(Vymyslený) názov lieku>.

Medzi AUC a hladinami v celej krvi pri rovnováhe je výrazná korelácia. Monitorovanie hladín v celej krvi preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia a eliminácia

Distribúcia takrolimusu sa po intravenóznei infúzii u ľudí môže hodnotiť ako dvojfázová.

V systémovej cirkulácii sa takrolimus viaže silne na erytrocyty v distribučnom pomere celá krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne (> 98,8%) viaže na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín.

Takrolimus sa rozsiahle distribuuje v tele. Rovnovážny distribučný objem založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na celej krvi sú priemerne 47,6 l.

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov priemerný telesný klírens (TBC) stanovený z koncentrácií v celej krvi bol 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h resp. 3,9 l/h. Pediatricí recipienti pečene mali TBC približne dvojnásobné v porovnaní s dospelými pacientmi s transplantovanou pečeňou. Predpokladá

sa, že také faktory ako nízky hematokrit a hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimusu, alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu sú zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimusu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je stredný polčas v celej krvi približne 43 hodín. U dospelých a pediatrických pacientov s transplantátom pečene je priemerne 11,7 hodiny, resp. 12,4 hodiny v porovnaní s 15,6 hodiny u dospelých recipientov transplantátu obličky. Zvýšená rýchlosť klírnsu prispieva ku kratšiemu polčasu pozorovanému u recipientov transplantátu.

Metabolizmus a biotransformácia

Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4. Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jedeného z nich sa preukázala in vitro imunosupresívna aktivita podobná ako u takrolimusu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v krvnom obeh. Vzhľadom na to, sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimusu.

Eliminácia

Po intravenóznom a perorálnom podaní ¹⁴C-značeného takrolimusu sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2% rádioaktivity sa eliminovalo močom. Menej ako 1% nezmeneného takrolimusu sa detegovalo v moči a stolici, čo indikuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

5.4 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obličky a pankreas sú orgány, ktoré boli hlavne postihnuté pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch. U potkanov takrolimus spôsobil toxický účinok na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimusu. Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré majú významnú toxicitu pre matku zvierat.

U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc vrátane pôrodu a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast.

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimusu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

[Má byť vyplnené národne]

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA 0,5 mg KAPSULE

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 0,5 mg tvrdá kapsula

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Takrolimus

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

[Má byť vyplnené národne]

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie: {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA BLISTRA 0,5 mg KAPSULE

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 0,5 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÝ OBAL 0,5 mg KAPSULE**

1. NÁZOV LIEKU A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 0,5 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA 1 mg KAPSULE

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 1 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

[Má byť vyplnené národne]

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie: {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA BLISTRA 1 mg KAPSULE

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 1 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÝ OBAL 1 mg KAPSULE**

1. NÁZOV LIEKU A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 1 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA 5 mg KAPSULE

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

[Má byť vyplnené národne]

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie: {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA BLISTRA 5 mg KAPSULE

1. NÁZOV LIEKU

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÝ OBAL 5 mg KAPSULE**

1. NÁZOV LIEKU A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus
Perorálne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA 5 mg/ml INFÚZNY KONCENTRÁT

1. NÁZOV LIEKU

[Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg/ml infúzny koncentrát

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Takrolimus

2. <LIEČIVO> <LIEČIVÁ>

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A <CESTA> <CESTY> PODANIA

Intravenózne použitie.

[Spôsob podania má byť vyplnený národne]

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Dátum expirácie: {MM/RRRR}

Po rekonštitúcii: [Má byť vyplnené národne]

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA APULY 5 mg/ml INFÚZNY KONCENTRÁT**

1. NÁZOV LIEKU A <CESTA> <CESTY> PODANIA

[Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg/ml infúzny koncentrát

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Takrolimus

Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot: {číslo}

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

[Má byť vyplnené národne]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 0,5 mg tvrdá kapsula
Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 1 mg tvrdá kapsula
Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg tvrdá kapsula
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]
Takrolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je <Vymyslený názov> a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete <Vymyslený názov>
3. Ako užívať <Vymyslený názov>
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať <Vymyslený názov>
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE <VYMYSLÉNÝ NÁZOV> A NA ČO SA POUŽÍVA

<Vymyslený názov> patrí do skupiny liekov nazývaných imunosupresíva. Následne po transplantácii Vášho orgánu (napr. pečene, obličky, srdca) sa imunitný systém Vášho tela pokúsi nový orgán odmietnuť. <Vymyslený názov> sa používa na ovplyvňovanie imunitnej odozvy Vášho tela tak, že umožní Vášmu telu prijať transplantovaný orgán.

<Vymyslený názov> sa často používa v kombinácii s inými liekmi, ktoré takisto potláčajú imunitný systém.

<Vymyslený názov> Vám môže byť podaný aj v prípade pokračujúceho odmietania Vašej transplantovanej pečene, obličky, srdca alebo iného orgánu alebo ak liečba, ktorú ste predtým podstúpili nedokázala ovplyvniť túto imunitnú reakciu po Vašej transplantácii.

2. SKÔR AKO UŽIJETE <VYMYSLÉNÝ NÁZOV>

Neužívajte <Vymyslený názov>

- Keď ste alergický (precitlivený) na takrolimus alebo na niektorú z ďalších zložiek <Vymyslený názov>.
- Keď ste alergický (precitlivený) na akékoľvek antibiotiká patriace do podskupiny makrolidových antibiotík.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní <Vymyslený názov>

- Bude potrebné užívať <Vymyslený názov> každý deň po celý čas, kedy potrebujete, aby imunosupresívum zabránilo odmietnutiu Vášho transplantovaného orgánu. Musíte byť v pravidelnom kontakte s Vaším lekárom.
- Pokiaľ užívate <Vymyslený názov> Váš lekár môže chcieť, aby ste z času na čas podstúpili množstvo testov (vrátane testov krvi, moču, činnosti srdca, zrakových a neurologických testov).

Toto je úplne normálne a Vášmu lekárovi to pomôže určiť pre Vás tú najvhodnejšiu dávku <Vymyslený názov>.

- Prosím, vyhýbajte sa užívaniu hocijakých rastlinných látok, napr. ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov, pretože tieto môžu ovplyvniť účinnosť a dávkovanie <Vymyslený názov>, ktoré potrebujete prijať. Ak máte pochybnosti, prosím, opýtajte sa Vášho lekára predtým, ako užijete rastlinný prostriedok alebo látku.
- Keď máte problémy s pečeňou alebo ste prekonali ochorenie, ktoré mohlo mať vplyv na Vašu pečeň, povedzte to prosím vášmu lekárovi, pretože to môže mať vplyv na dávku <Vymyslený názov>, ktorá Vám je určená.
- Ak vraciate dlhšie ako jeden deň, prosím povedzte to svojmu lekárovi, pretože môže byť potrebné upraviť dávkovanie <Vymyslený názov>, ktoré Vám je určené.
- S ohľadom na potenciálne riziko malígnych kožných zmien súvisiacich s imunosupresívnou liečbou, musíte nosiť vhodné ochranné oblečenie a používať ochranu pred slnkom s vysokým ochranným faktorom, aby ste obmedzili Vaše vystavenie slnečnému žiareniu a UV žiareniu.
- Ak potrebujete akékoľvek očkovanie, informujte o tom vopred Vášho lekára. Váš lekár Vám poradí najlepší možný postup.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinné látky, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Hladiny <Vymyslený názov> v krvi môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate a krvné hladiny iných liekov môžu byť ovplyvnené užívaním <Vymyslený názov>, čo si môže vyžadovať zvýšenie alebo zníženie dávky <Vymyslený názov>. Hlavne máte informovať Vášho lekára o tom, že užívate alebo ste v minulosti užívali lieky s liečivami ako:

- antimykotické lieky a antibiotiká, osobitne takzvané makrolidové antibiotiká používané na liečbu infekcii napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycín, klaritromycín, josamycín a rifampicín.
- inhibitory HIV proteázy napr. ritonavir
- liečivo proti vredom - omeprazol
- hormonálnu liečbu s etinylestradiolom (napr. perorálne užívané antikoncepčné tablety) alebo lieky s danazolom
- lieky na vysoký krvný tlak alebo problémy so srdcom ako nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil
- lieky známe ako „statíny“, ktoré sa používajú na liečbu zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolov
- lieky proti epilepsii fenytoin alebo fenobarbital
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón
- lieky proti depresii nefazodón
- ľubovník bodkovaný (*hypericum perforatum*)

<Vymyslený názov> sa nesmie užívať s cyklosporínom.

Váš lekár takisto potrebuje vedieť, či popri užívaní <Vymyslený názov> užívate výživové doplnky obsahujúce draslík alebo draslík šetriace diuretiká (napr. amilorid, triamterén, alebo spironolakón), niektoré lieky proti bolesti (takzvané nesteroidné antireumatiká ako napr. ibuprofén), antikoagulanciá alebo lieky na vnútorné použitie na liečbu cukrovky.

Užívanie ibuprofenu, amfotericínu B, antivirotik (napr. aciklovir) môže zhoršiť problémy obličiek alebo nervového systému, ak ho užívate spolu s <Vymyslený názov>.

Užívanie <Vymyslený názov> s jedlom a nápojmi

Zvyčajne sa <Vymyslený názov> musí užívať na lačno alebo aspoň 1 hodinu pred jedlom alebo 2 až 3 hodiny po jedle. Pokiaľ užívate <Vymyslený názov> musíte sa vyhnúť grapefruitu a grapefruitovému džúsu.

Tehotenstvo a dojčenie

Keď plánujete byť tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.
<Vymyslený názov> sa vylučuje do materského mlieka. Preto počas užívania <Vymyslený názov> nemôžete kojiť.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Nevedzte vozidlo alebo nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak cítite závrat alebo sa cítite ospalo, alebo ak máte po užívaní <Vymyslený názov> problémy s jasným videním. Tieto účinky sú častejšie pozorované, ak sa <Vymyslený názov> užíva spolu s alkoholom.

3. AKO UŽÍVAŤ <VYMYSLLENÝ NÁZOV>

Vždy užívajte <Vymyslený názov> presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Počiatočnú dávku, ktorá má zamedziť odmietnutie Vášho transplantovaného orgánu určí Váš lekár. Vypočíta ju podľa Vašej telesnej hmotnosti. Počiatočná dávka hneď po transplantácii sa zvyčajne pohybuje v rozpätí medzi

0,075 – 0,30 mg na kg telesnej hmotnosti denne

v zvislosti od transplantovaného orgánu.

Vaša dávka závisí od Vášho celkového stavu a od toho, aké ďalšie imunosupresíva užívate. Budú nevyhnutné pravidelné krvné testy, aby sa určila správna dávka a aby sa z času na čas upravila. Váš lekár zvyčajne zníži dávku <Vymyslený názov> hneď, ako sa Váš stav stabilizuje. Váš lekár Vám presne povie, koľko kapsúl máte užívať a ako často.

<Vymyslený názov> sa užíva perorálne dvakrát denne, zvyčajne ráno a večer. Kapsula sa musí prehltnúť celá a zapiť pohárom vody. Neprehltnite vysušovadlo zabalené vo fólii.

Ak užijete viac <Vymyslený názov> ako máte

Ak ste náhodou užili priveľa <Vymyslený názov>, okamžite vyhľadajte Vášho lekára alebo najbližšiu nemocničnú pohotovosť.

Ak zabudnetežiť <Vymyslený názov>

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak ste zabudli užiť Váš <Vymyslený názov> kapsuly, počkajte, kým je čas užiť ďalšiu dávku a pokračujte ako predtým.

Ak prestanete užívať <Vymyslený názov>

Prerušenie vašej liečby <Vymyslený názov> môže zvýšiť riziko odmietnutia Vášho transplantovaného orgánu. Neprerušujte Vašu liečbu pokiaľ Vám to nepovie Váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, <Vymyslený názov> môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené v zozname podľa nasledujúcej kategorizácie:

Veľmi časté vedľajšie účinky sa vyskytli u viac ako u jedného pacienta z desiatich.

Časté vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného z desiatich pacientov, ale u viac ako u jedného zo sto pacientov.

Menej časté vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného zo sto pacientov ale u viac ako u jedného z tisíc pacientov.

Zriedkavé vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného z tisíc pacientov ale u viac ako u jedného z desaťtisíc pacientov.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného z desaťtisíc pacientov.

<Vymyslený názov> znižuje obranný mechanizmus Vášho vlastného tela, aby zabránil odmietnutiu Vášho transplantovaného orgánu. Následne sa Vaše telo nebude môcť brániť infekciám tak dobre ako predtým. Preto môžete byť počas užívania <Vymyslený názov> náchylnejší na infekcie.

Boli pozorované závažné účinky vrátane alergií a anafylaktických reakcií. Boli pozorované zhubné a nezhubné nádory, ktoré nasledovali po liečbe <Vymyslený názov> ako výsledok potlačenia imunity.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté: zníženie počtu buniek krvi (krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek), zvýšenie počtu bielych krviniek, zmeny počtu červených krviniek
menej časté: zmeny v zrážania krvi, zníženie počtu všetkých buniek krvi
zriedkavé: malé krvácanie na Vašej pokožke kvôli krvným zrazeninám

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté: zvýšený cukor v krvi, cukrovka, zvýšený draslík v krvi
časté: zníženie horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, nadmerný obsah tekutín, zvýšenie kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, zvýšená kyslosť krvi, iné zmeny solí v krvi
menej časté: dehydratácia, zníženie bielkovín alebo cukru v krvi, zvýšenie fosfátov v krvi

Psychické poruchy

veľmi časté: ťažkosti so spánkom
časté: prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácie, depresie, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté: triaška, bolesti hlavy
časté: kŕče, poruchy vedomia, pálenie a zníženie citlivosti (niekedy bolestivé) rúk a chodidiel, závraty, zníženie schopnosti písať, poruchy nervového systému
menej časté: kóma, krvácanie do mozgu, mozgová príhoda, ochrnutie, poruchy mozgu, odchýlky reči a výslovnosti, problémy s pamäťou
zriedkavé: zvýšená stuhnutosť svalov
veľmi zriedkavé: svalová slabosť

Ochorenia oka

časté: rozmazané videnie, zvýšená citlivosť na svetlo, poruchy oka
menej časté: očný zákal
zriedkavé: slepota

Poruchy sluchu

časté: zvonenie v ušiach
menej časté: čiastočná strata sluchu
zriedkavé: hluchota

Poruchy srdca

časté: znížený prietok krvi v srdcových cievach, zrýchlený tep
menej časté: nepravidelný tep, zástava srdca, znížená výkonnosť Vášho srdca, poruchy srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší tlkot srdca, netypické EKG, neobvyklý pulz a počet úderov srdca
zriedkavé: hromadenie tekutiny okolo srdca

veľmi zriedkavé: abnormálny echokardiogram

Cievne poruchy

veľmi časté: zvýšený krvný tlak
časté: krvácanie, čiastočné alebo celkové upchatie ciev, znížený krvný tlak
menej časté: krvná zrazenina v žilách končatín, šok

Poruchy dýchacej sústavy

časté: dýchavičnosť, zmeny pľúcneho tkaniva, hromadenie tekutiny okolo pľúc, zápal hltana, kašeľ, príznaky podobné chrípke
menej časté: ťažkosti s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma
zriedkavé: náhle sťažené dýchanie

Poruchy tráviacej sústavy

veľmi časté: hnačka, ťažoba
časté: zápaly alebo vredy spôsobujúce bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie žalúdka, zápaly alebo vredy v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesti brucha, tráviace ťažkosti, zápcha, plynatosť, nadúvanie, únik stolice, žalúdočné problémy
menej časté: upchatie čreva, zvýšenie hladiny enzýmu amylázy v krvi, spätný prechod obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé: vytváranie cýst v pankrease

Poruchy pečene a žľčníka

časté: zmeny funkcie a enzýmov pečene, zožltnutie kože v dôsledku problémov s pečeňou, poškodenie tkaniva pečene a zápal pečene
zriedkavé: problémy s prietokom krvi v pečeni
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene, zúženie žlčového

Kožné poruchy

časté: svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, akné, zvýšené potenie
menej časté: zápal kože, pocit pálenia na slnku
zriedkavé: závažné ochorenie spojené s vytváraním pľuzgierov na koži, v ústach, očiach a na genitáliách, zvýšené ochlpenie

Poruchy kostí a kĺbov

časté: bolesť kĺbov, končatín alebo chrbta, svalové kŕče
menej časté: poruchy kĺbov

Poruchy obličiek, močových ciest a pohlavných orgánov

veľmi časté: problémy s obličkami
časté: nedostatočná činnosť obličiek, znížené vytváranie moču, narušené alebo bolestivé močenie
menej časté: neschopnosť močiť, bolestivá menštruácia a neobvyklé menštruačné krvácanie
veľmi zriedkavé: bolestivé močenie s prítomnosťou krvi v moči

Poruchy vplývajúce na celé telo

časté: celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v krvi, bolesť a nepokoj, zvýšenie enzýmu alkalického fosfatázy vo vašej krvi, priberanie, narušený pocit vnímania teploty
menej časté: zlyhanie niektorých orgánov, choroby podobné chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku na Vašej hrudi, nervozita alebo neobvyklý pocit, zvýšenie enzýmu laktátdehydrogenázy vo Vašej krvi, úbytok hmotnosti
zriedkavé: smäd, úpadok, napätie v hrudi, znížená pohyblivosť, vred
veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

Poruchy vášho transplantovaného orgánu

časté: nedostatočná funkcia Vášho transplantovaného orgánu

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ <VYMYSLLENÝ NÁZOV>

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte <Vymyslený názov> po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po {skratka používaná pre dátum expirácie [Má byť vyplnené národne]}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

[Má byť vyplnené národne]

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo <Vymyslený názov> obsahuje

[Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá <Vymyslený názov> a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

Tento liek je registrovaný v členských štátoch Európskej únie pod nasledujúcimi názvami:

Prograf:

Rakúsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Nemecko, Grécko, Španielsko, Fínsko, Francúzsko, Maďarsko, Írsko, Taliansko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Slovenská republika, Slovinsko, Švédsko, Veľká Británia.

Prograft:

Belgicko, Luxembursko, Holandsko.

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Prograf a skupina názvov (pozri Prílohu I) 5 mg/ml infúzny koncentrát [Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne] Takrolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je <Vymyslený názov> a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete <Vymyslený názov>
3. Ako používať <Vymyslený názov>
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať <Vymyslený názov>
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE <VYMYSLENÝ NÁZOV> A NA ČO SA POUŽÍVA

<Vymyslený názov> patrí do skupiny liekov nazývaných imunosupresíva. Následne po transplantácii Vášho orgánu (napr. pečene, obličky, srdca) sa imunitný systém Vášho tela pokúsi nový orgán odmietnuť. <Vymyslený názov> sa používa na ovplyvňovanie imunitnej odozvy Vášho tela tak, že umožní Vášmu telu prijať transplantovaný orgán.

<Vymyslený názov> sa často používa v kombinácii s inými liekmi, ktoré takisto potláčajú imunitný systém.

<Vymyslený názov> Vám môže byť podaný aj v prípade pokračujúceho odmietania Vašej transplantovanej pečene, obličky, srdca alebo iného orgánu alebo ak liečba, ktorú ste predtým podstúpili nedokázala ovplyvniť túto imunitnú reakciu po Vašej transplantácii.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE <VYMYSLENÝ NÁZOV>

Nepoužívajte <Vymyslený názov>

- Keď ste alergický (precitlivený) na takrolimus alebo na akékoľvek antibiotiká patriace do podskupiny makrolidových antibiotík.
- Keď ste alergický (precitlivený) na niektorú z pomocných látok <Má byť vyplnené národne - hlavne hydrogenicinomakrogol alebo podobné zlúčeniny.>

Buďte zvlášť opatrní pri používaní <Vymyslený názov>

- Pokiaľ dostávate <Vymyslený názov> Váš lekár môže chcieť, aby ste z času na čas podstúpili množstvo testov (vrátane testov krvi, moču, činnosti srdca, zrakových a neurologických testov). Toto je úplne normálne a Vášmu lekárovi to pomôže určiť pre Vás tú najvhodnejšiu dávku <Vymyslený názov>.
- Prosím, vyhýbajte sa užívaniu hocikých rastlinných látok, napr. ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov, pretože tieto môžu ovplyvniť účinnosť a dávkovanie <Vymyslený názov>, ktoré potrebujete prijať. Ak máte pochybnosti, prosím, opýtajte sa Vášho lekára predtým, ako užíjete rastlinný prostriedok alebo látku.

- Keď máte problémy s pečeňou alebo ste prekonali ochorenie, ktoré mohlo mať vplyv na Vašu pečeň, povedzte to prosím Vášmu lekárovi, pretože to môže mať vplyv na dávku <Vymyslený názov>, ktorá Vám je určená.
- Ak vraciate dlhšie ako jeden deň, prosím povedzte to svojmu lekárovi, pretože môže byť potrebné upraviť dávkovanie <Vymyslený názov>, ktoré Vám je určené.
- S ohľadom na potenciálne riziko malígnych kožných zmien súvisiacich s imunosupresívnou liečbou, musíte nosiť vhodné ochranné oblečenie a používať ochranu pred slnkom s vysokým ochranným faktorom, aby ste obmedzili Vaše vystavenie slnečnému žiareniu a UV žiareniu.
- Ak potrebujete akékoľvek očkovanie, informujte o tom vopred Vášho lekára. Váš lekár Vám poradí najlepší možný postup.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinné látky, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Hladiny <Vymyslený názov> v krvi môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate a krvné hladiny iných liekov môžu byť ovplyvnené používaním <Vymyslený názov>, čo si môže vyžadovať zvýšenie alebo zníženie dávky <Vymyslený názov>. Hlavne máte informovať Vášho lekára o tom, že užívate alebo ste v minulosti užívali lieky s liečivami ako:

- antimykotické lieky a antibiotiká, osobitne takzvané makrolidové antibiotiká používané na liečbu infekcii napr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycín, klaritromycín, josamycín a rifampicín.
- inhibitory HIV proteázy napr. ritonavir
- liečivo proti vredom - omeprazol
- hormonálnu liečbu s etinylestradiolom (napr. perorálne užívané antikoncepčné tablety) alebo lieky s danazolom
- lieky na vysoký krvný tlak alebo problémy so srdcom ako nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil
- lieky známe ako „statíny“, ktoré sa používajú na liečbu zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolov
- lieky proti epilepsii fenytoin alebo fenobarbital
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón
- lieky proti depresii nefazodon
- ľubovník bodkovaný (hypericum perforatum)

<Vymyslený názov> sa nesmie užívať s cyklosporínom.

Váš lekár takisto potrebuje vedieť, či popri užívaní <Vymyslený názov> užívate výživové doplnky obsahujúce draslík alebo draslík šetriace diuretiká (napr. amilorid, triamterén, alebo spironolakón), niektoré lieky proti bolesti (takzvané nesteroidné antireumatiká ako napr. ibuprofén), antikoagulancia alebo lieky na vnútorné použitie na liečbu cukrovky.

Užívanie ibuprofénu, amfotericínu B, antivirotik (napr. aciklovir) môže zhoršiť problémy obličiek alebo nervového systému, ak ho užívate spolu s <Vymyslený názov>.

Užívanie <Vymyslený názov> s jedlom a nápojmi

Pokiaľ používate <Vymyslený názov> musíte sa vyhnúť grapefruitu a grapefruitovému džúsu.

Tehotenstvo a dojčenie

Keď plánujete byť tehotná alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

<Vymyslený názov> sa vylučuje do materského mlieka. Preto počas používania <Vymyslený názov> nemôžete koiť.

Dôležité informácie o niektorých pomocných látkach <Vymyslený názov>

- <Vymyslený názov> obsahuje hydrogénricínomakrogol, ktorý u malého počtu pacientov môže viesť k závažnej alergickej reakcii. Ak ste už predtým mali tento problém, prosím, oznámte to Vášmu lekárovi.

- Musí sa zobrať do úvahy obsah alkoholu (638 mg/ml) v infúznom koncentráte <Vymyslený názov> 5mg/ml.

3. AKO POUŽÍVAŤ <VYMYSLLENÝ NÁZOV>

Počiatočnú dávku, ktorá má zamedziť odmietnutie vášho transplantovaného orgánu, určí Váš lekár. Vypočíta ju podľa Vašej telesnej hmotnosti. Počiatočná dávka hneď po transplantácii sa zvyčajne pohybuje v rozpätí medzi

0,01 – 0,10 mg na kg telesnej hmotnosti denne

v závislosti od transpantovaného orgánu.

<Vymyslený názov> má byť podaný intravenóznou infúziou len po zriedení. Budete dostávať <Vymyslený názov> ako nepretržitú 24 hodinovú a nikdy nie ako injekciu.

<Vymyslený názov> môže spôsobiť mierne podráždenie, keď infúzia nie je podaná priamo do žily. Liečba <Vymyslený názov> nemá pokračovať dlhšie ako 7 dní. Váš lekár Vám namiesto toho predpíše <Vymyslený názov> kapsule.

Vaša dávka závisí od Vášho celkového stavu a od toho, aké ďalšie imunosupresíva užívate. Budú nevyhnutné pravidelné krvné testy, aby sa určila správna dávka a aby sa z času na čas upravila.

Ak dostanete viac <Vymyslený názov> ako máte

Ak ste náhodou dostali priveľa <Vymyslený názov>, Váš lekár vynechá nasledujúcu dávku.

Ak prestanete používať <Vymyslený názov>

Prerušenie Vašej liečby <Vymyslený názov> môže zvýšiť riziko odmietnutia Vášho transplantovaného orgánu. Neprerušujte Vašu liečbu pokiaľ Vám to nepovie váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, <Vymyslený názov> môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené v zozname podľa nasledujúcej kategorizácie:

Veľmi časté vedľajšie účinky sa vyskytli u viac ako u jedného pacienta z desiatich.

Časté vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného z desiatich pacientov, ale u viac ako u jedného zo sto pacientov.

Menej časté vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného zo sto pacientov ale u viac ako u jedného z tisíc pacientov.

Zriedkavé vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného z tisíc pacientov ale u viac ako u jedného z desaťtisíc pacientov.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky sa vyskytli u menej ako u jedného z desaťtisíc pacientov.

<Vymyslený názov> znižuje obranný mechanizmus Vášho vlastného tela, aby zabránil odmietnutiu Vášho transplantovaného orgánu. Následne, sa Vaše telo nebude môcť brániť infekciám tak dobre ako predtým. Preto môžete byť počas užívania <Vymyslený názov> náchylnejší na infekcie.

Boli pozorované závažné účinky vrátane alergií a anafylaktických reakcií. Boli pozorované zhubné a nezhubné nádory, ktoré nasledovali po liečbe <Vymyslený názov> ako výsledok potlačenia imunity.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté:	zníženie počtu buniek krvi (krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek), zvýšenie počtu bielych krviniek, zmeny počtu červených krviniek
menej časté:	zmeny v zrážania krvi, zníženie počtu všetkých buniek krvi
zriedkavé:	malé krvácanie na Vašej pokožke kvôli krvným zrazeninám

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté:	zvýšený cukor v krvi, cukrovka, zvýšený draslík v krvi
časté:	zníženie horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, nadmerný obsah tekutín, zvýšenie kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, zvýšená kyslosť krvi, iné zmeny solí v krvi
menej časté:	dehydratácia, zníženie bielkovín alebo cukru v krvi, zvýšenie fosfátov v krvi

Psychické poruchy

veľmi časté:	ťažkosti so spánkom
časté:	prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácie, depresie, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté:	triaska, bolesti hlavy
časté:	kŕče, poruchy vedomia, pálenie a zníženie citlivosti (niekedy bolestivé) rúk a chodidiel, závraty, zníženie schopnosti písať, poruchy nervového systému
menej časté:	kóma, krvácanie do mozgu, mozgová príhoda, ochrnutie, poruchy mozgu, odchýlky reči a výslovnosti, problémy s pamäťou
zriedkavé:	zvýšená stuhnutosť svalov
veľmi zriedkavé:	svalová slabosť

Ochorenia oka

časté:	rozmazané videnie, zvýšená citlivosť na svetlo, poruchy oka
menej časté:	očný zákal
zriedkavé:	slepota

Poruchy sluchu

časté:	zvonenie v ušiach
menej časté:	čiasočná strata sluchu
zriedkavé:	hluchota

Poruchy srdca

časté:	znížený prietok krvi v srdcových cievach, zrýchlený tep
menej časté:	nepravidelný tep, zástava srdca, znížená výkonnosť Vášho srdca, poruchy srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší tlkot srdca, netypické EKG, neobvyklý pulz a počet úderov srdca
zriedkavé:	hromadenie tekutiny okolo srdca
veľmi zriedkavé:	abnormálny echokardiogram

Cievne poruchy

veľmi časté:	zvýšený krvný tlak
časté:	krvácanie, čiastočné alebo celkové upchatie ciev, znížený krvný tlak
menej časté:	krvná zrazenina v žilách končatín, šok

Poruchy dýchacej sústavy

časté:	dýchavičnosť, zmeny pľúcneho tkaniva, hromadenie tekutiny okolo pľúc, zápal hltana, kašeľ, príznaky podobné chrípke
menej časté:	ťažkosti s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma
zriedkavé:	náhle sťažené dýchanie

Poruchy tráviacej sústavy

veľmi časté:	hnačka, ťažoba
časté:	zápaly alebo vredy spôsobujúce bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie žalúdka, zápaly alebo vredy v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesti brucha, tráviace ťažkosti, zápcha, plynatosť, nadúvanie, únik stolice, žalúdočné problémy
menej časté:	upchatie čreva, zvýšenie hladiny enzýmu amylázy v krvi, spätný prechod obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé:	vytváranie cýst v pankrease

Poruchy pečene a žľníka

časté:	zmeny funkcie a enzýmov pečene, zožltnutie kože v dôsledku problémov s pečeňou, poškodenie tkaniva pečene a zápal pečene
zriedkavé:	problémy s prietokom krvi v pečeni
veľmi zriedkavé:	zlyhanie pečene, zúženie žľčovodu

Kožné poruchy

časté:	svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, akné, zvýšené potenie
menej časté:	zápal kože, pocit pálenia na slnku
zriedkavé:	závažné ochorenie spojené s vytváraním pľuzgierov na koži, v ústach, očiach a na genitáliách, zvýšené ochlpenie

Poruchy kostí a kľbov

časté:	bolesť kľbov, končatín alebo chrbta, svalové kŕče
menej časté:	poruchy kľbov

Poruchy obličiek, močových ciest a pohlavných orgánov

veľmi časté:	problémy s obličkami
časté:	nedostatočná činnosť obličiek, znížené vytváranie moču, narušené alebo bolestivé močenie
menej časté:	neschopnosť močiť, bolestivá menštruácia a neobvyklé menštruačné krvácanie
veľmi zriedkavé:	bolestivé močenie s prítomnosťou krvi v moči

Poruchy vplývajúce na celé telo

časté:	celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v krvi, bolesť a nepokoj, zvýšenie enzýmu alkalického fosfatázy vo vašej krvi, priberanie, narušený pocit vnímania teploty
menej časté:	zlyhanie niektorých orgánov, choroby podobné chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku na Vašej hrudi, nervozita alebo neobvyklý pocit, zvýšenie enzýmu laktátdehydrogenázy vo Vašej krvi, úbytok hmotnosti
zriedkavé:	smäd, úpadok, napätie v hrudi, znížená pohyblivosť, vred
veľmi zriedkavé:	zvýšenie objemu tukového tkaniva

Poruchy vášho transplantovaného orgánu

časté:	nedostatočná funkcia Vášho transplantovaného orgánu
--------	-----------------------------------------------------

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ <VYMYSLENÝ NÁZOV>

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte <Vymyslený názov> po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po {skratka používaná pre dátum expirácie [Má byť vyplnené národne]}. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

[Má byť vyplnené národne]

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo <Vymyslený názov> obsahuje

- Liečivo je takrolimus.
- Ďalšie zložky sú *[Má byť vyplnené národne]*.

Ako vyzerá <Vymyslený názov> a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

Tento liek je registrovaný v členských štátoch Európskej únie pod nasledujúcimi názvami:

Prograf:

Rakúsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Nemecko, Grécko, Španielsko, Fínsko, Francúzsko, Maďarsko, Írsko, Taliansko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Slovenská republika, Slovinsko, Švédsko, Veľká Británia.

Prograft:

Belgicko, Luxembursko, Holandsko.

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}