

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním**  
**Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním**  
**Advagraf 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním**  
**Advagraf 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním**  
tacrolimusum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Advagraf a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Advagraf užívat
3. Jak se Advagraf užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Advagraf uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Advagraf a k čemu se používá**

Advagraf obsahuje léčivou látku takrolimus. Je to imunosupresivum. Imunitní systém Vašeho těla se poté, co Vám byl transplantován nějaký orgán (játra, ledviny), bude snažit tento orgán odloučit. Advagraf se používá k řízení Vaší imunitní odpovědi tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

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

Advagraf se používá u dospělých.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Advagraf užívat**

##### **Neužívejte Advagraf**

- jestliže jste alergický(á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku přípravku Advagraf (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo některé makrolidové antibiotikum (např. erythromycin, klarithromycin, josamycin).

##### **Upozornění a opatření**

Prograf a Advagraf obsahují stejnou léčivou látku, takrolimus. Advagraf se ale užívá jednou denně, zatímco Prograf dvakrát denně. Je to proto, že Advagraf tobolky umožňují prodloužené uvolňování takrolimu (pomalejší uvolňování po delší dobu). Advagraf a Prograf není možné zaměňovat.

Dříve než užijete Advagraf, sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi:

- pokud užíváte některý z léků uvedených v odstavci „Další léčivé přípravky a Advagraf“
- pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry
- pokud máte průjem déle než jeden den
- pokud pociťujete silnou bolest břicha spojenou nebo nespojenou s dalšími příznaky, jako je

- třesavka, horečka, pocit na zvracení nebo zvracení
- pokud máte změnu elektrické aktivity srdce nazývanou „prodloužení QT intervalu“
- pokud máte nebo jste měl poškození malých krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom, Pak sdělte svému lékaři, pokud budete mít horečku, podkožní podlitiny (mohou vypadat jako červené tečky), nevysvětlitelné vyčerpání, zmatenost, zažloutlou kůži nebo oči, snížený výdej moči, ztrátu zraku a křeče (viz bod 4). Pokud se současně užívají takrolimus a sirolimus nebo everolimus, je riziko vzniku těchto příznaků vyšší.

Vyhnete se užívání rostlinných léčivých přípravků, např. třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) i jiných rostlinných přípravků, protože mohou ovlivnit účinek a potřebnou dávku přípravku Advagraf. Pokud jste na pochybách, poraďte se se svým lékařem dříve, než užijete jakýkoli rostlinný přípravek nebo léčivo.

Lékař možná bude potřebovat upravit Vaši dávku přípravku Advagraf.

Máte být v pravidelném kontaktu se svým lékařem. Lékař Vám bude možná čas od času potřebovat provést vyšetření krve, moči, srdce a zraku, aby mohl nastavit správnou dávku přípravku Advagraf.

Pokud užíváte Advagraf, nemáte se příliš vystavovat slunečnímu nebo UV záření. Imunosupresiva totiž mohou zvýšit riziko vzniku rakoviny kůže. Noste proto vhodné ochranné oblečení a použijte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Opatření pro zacházení:

Během přípravy je třeba se vyvarovat přímého kontaktu s jakoukoli částí těla, jako například kůží či očima, nebo vdechnutí injekčních roztoků, prášku či granulí obsažených v přípravcích obsahujících takrolimus. Pokud takový kontakt nastane, kůži omyjte a oči vypláchněte.

### **Děti a dospívající**

Advagraf se nedoporučuje užívat dětem a dospívajícím do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Advagraf**

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

Nedoporučuje se užívat Advagraf současně s cyklosporinem (další léčivý přípravek, který lze použít pro prevenci odmítnutí orgánu při transplantaci).

**Pokud potřebujete navštívit jiného lékaře než svého odborného transplantologa, sdělte mu, že užíváte takrolimus. Pokud byste měl(a) užívat jiný lék, který může zvyšovat nebo snižovat hladinu takrolimu v krvi, může být nutné, aby se Váš lékař poradil s Vaším transplantologem.**

Hladiny přípravku Advagraf v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním přípravku Advagraf. To může vyžadovat přerušování, zvýšení nebo snížení dávky přípravku Advagraf.

U některých pacientů došlo během užívání jiných léků ke zvýšení hladin takrolimu v krvi. To by mohlo vést k závažným nežádoucím účinkům, jako jsou problémy s ledvinami, problémy s nervovým systémem a poruchy srdečního rytmu (viz bod 4).

Účinek na hladinu přípravku Advagraf v krvi se může objevit velmi brzy po zahájení užívání jiného léku, proto může být nutné časté průběžné sledování hladiny přípravku Advagraf v krvi během několika prvních dnů po zahájení léčby jiným lékem a často i během léčby jiným přípravkem. Některé další léky mohou způsobit snížení hladiny takrolimu v krvi, což by mohlo zvýšit riziko odmítnutí transplantovaného orgánu. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) tyto léky:

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungin, telithromycin, erythromycin, klarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid a flukloxacilin
- letermovir používaný k prevenci onemocnění způsobeném CMV (lidský cytomegalovirus)
- inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), kobicistat (lék zlepšující účinnost některých léků) a kombinované tablety nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin) používané k léčbě HIV infekce
- inhibitory HCV proteázy (např. telaprevir, boceprevir, kombinace ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem i bez něj, elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir), používané k léčbě infekční žloutenky typu C
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid nebo mitotan (používané k léčbě určitého druhu rakoviny)
- kyselinu mykofenolovou, používanou k potlačení imunitního systému, aby se zabránilo odmítnutí transplantátu
- léčivé přípravky na žaludeční vředy a pálení žáhy (např. omeprazol, lansoprazol nebo cimetidin)
- antiemetika, používaná k léčbě pocitu na zvracení a zvracení (např. metoklopramid)
- cisaprid nebo antacidum hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý používané k léčbě pálení žáhy
- antikoncepční tablety nebo jiné hormonální přípravky s ethinylestradiolem nebo danazolem
- léčivé přípravky na vysoký krevní tlak nebo problémy se srdcem jako (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), používané ke kontrole arytmie (nepravidelné bušení srdce)
- léčivé přípravky známé jako „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolů
- antiepileptické léčivé přípravky karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital
- metamizol, používaný k léčbě bolesti a horečky
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon, patřící do skupiny kortikosteroidů užívaných k léčbě zánětů nebo k potlačení imunitního systému (např. u odloučení transplantátu)
- nefazodon, používaný k léčbě deprese
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) či extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera* (klanopraška klínovitá)
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Sdělte svému lékaři, pokud podstupujete léčbu žloutenky typu C (hepatitida C). Léčba žloutenky typu C může změnit funkci jater a ovlivnit hladinu takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi mohou klesat nebo se mohou zvyšovat v závislosti na lécích předepsaných k léčbě žloutenky typu C. Po zahájení léčby žloutenky typu C bude možná nutné, aby Váš lékař pečlivě sledoval hladiny takrolimu v krvi a provedl nezbytné úpravy dávky přípravku Advagraf.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo potřebujete užívat ibuprofen (k léčbě horečky, zánětu a bolesti), antibiotika (kotrimoxazol, vankomycin nebo aminoglykosidová antibiotika, jako je gentamicin), amfotericin B (k léčbě plísňové infekce) nebo protivirové léky (k léčbě virové infekce, např. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Jejich současné podávání s přípravkem Advagraf může zhoršit problémy s ledvinami nebo nervovým systémem.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte sirolimus nebo everolimus. Pokud se tarolimus užívá se sirolimem nebo everolimem, může se zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie, trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko- uremického syndromu (viz bod 4).

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo některá diuretika užívaná při selhání srdce, vysokém krevním tlaku a chorobách ledvin (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) nebo antibiotika trimethoprim a kotrimoxazol, která mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, nesteroidní antirevmatika, (NSA, např. ibuprofen) používané při horečce, zánětech a bolestech, protisrážlivé léky („ředící“ krev) nebo perorální (k podání ústy) léky na cukrovku v období, kdy užíváte Advagraf.

Pokud potřebujete projít nějakým očkováním, řekněte to, prosím, svému lékaři předem.

### **Advagraf s jídlem a pitím**

Pokud užíváte Advagraf, nejezte grapefruity (ani nepijte grapefruitovou šťávu), protože mohou ovlivnit hladiny léku v krvi.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete Advagraf užívat. Výsledky těhotenství u žen léčených takrolimem a u žen léčených jinými imunosupresivy byly hodnoceny ve studii. Ačkoli v této studii nebyl dostatek údajů k vyvození závěrů, u pacientek po transplantaci jater a ledvin léčených takrolimem byl hlášen vyšší výskyt potratů a u pacientek po transplantaci ledvin vyšší výskyt přetrvávající hypertenze (vysokého krevního tlaku) spojené se ztrátou bílkovin v moči, která se rozvíjí během těhotenství nebo v období po porodu (stav nazývaný preeklampsie). Nebylo zjištěno zvýšené riziko závažných vrozených vad spojených s užíváním přípravku Advagraf.

Advagraf přechází do mateřského mléka. Pokud užíváte Advagraf, nemáte kojít.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud se při užívání přípravku Advagraf cítíte ospalý(á), máte závratě nebo problémy s ostrým viděním. Tyto účinky jsou častější, pokud zároveň pijete alkohol.

### **Advagraf obsahuje laktosu, sodík a sójový lecithin**

Advagraf obsahuje laktosu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Potiskový inkoust používaný na tobolkách přípravku Advagraf obsahuje sójový lecithin. Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašidy, řekněte to svému lékaři, aby určil, zdá můžete tento lék užívat.

## **3. Jak se Advagraf užívá**

Vždy užívejte Advagraf přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Tento léčivý přípravek by Vám měl být předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů po transplantaci.

Když dostáváte v lékárně předepsaný lék, vždy se ujistěte, že dostáváte stále stejný přípravek obsahující takrolimus, kromě případů, kdy se Váš transplantolog rozhodl provést změnu na jiný přípravek s takrolimem. Tento přípravek byste měl(a) užívat jednou denně. Pokud přípravek, který dostanete, vypadá jinak než obvykle nebo pokud se změnily pokyny ohledně dávkování, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem a ověřte si, že máte správný lék.

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

$$0,10 - 0,30 \text{ mg/kg hmotnosti/den}$$

v závislosti na transplantovaném orgánu. Pro léčbu odloučení může být použito stejné dávkování.

Vaše dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, které další imunitu potlačující léky užíváte.

Po zahájení léčby přípravkem Advagraf Vám bude Váš lékař provádět častá vyšetření krve, aby mohl stanovit správnou dávku. Pravidelné krevní testy k určení správné dávky a její případné úpravě budou nutné i nadále. Jakmile se Váš stav stabilizuje, lékař pravděpodobně dávku přípravku Advagraf sníží. Lékař Vám přesně řekne, kolik tobolek máte užívat.

Advagraf budete užívat každý den tak dlouho, dokud budete potřebovat potlačení imunity, aby se zabránilo odloučení orgánu, který Vám byl transplantován. Měl(a) byste být v pravidelném kontaktu se

svým lékařem.

Advagraf se užívá perorálně (podání ústy) jednou denně ráno. Užívejte Advagraf na lačno nebo 2-3 hodiny po jídle. Vyčkejte pak alespoň 1 hodinu, než budete znovu jíst. Užijte tobolky okamžitě po vyjmutí z blistru. Tobolky se polykají **celé**, zapíjejí se sklenicí vody. Nepolykejte vysoušedlo obsažené v balení.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Advagraf, než jste měl(a)**

Pokud náhodou užijete příliš mnoho přípravku Advagraf, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost nejbližší nemocnice.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Advagraf**

Pokud jste zapomněl(a) užít tobolky Advagraf ráno, užijte je co nejdříve též den. Nezdvojnásobujte následující dávku druhý den ráno.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat Advagraf**

Pokud přestanete užívat Advagraf, zvyšuje se nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Nevysazujte léčbu, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

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

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Advagraf snižuje obranyschopnost organismu (imunitní systém), který potom není tak účinný v boji s infekcí. Pokud užíváte Advagraf, můžete být proto náchylnější k infekcím. Některé mohou být závažné až fatální, patří k nim infekce způsobené bakteriemi, viry, plísněmi, parazity a další infekce. Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud zaznamenáte známky infekce jako:

- horečka, kašel, sucho v krku, pocit únavy nebo obecně se necítíte dobře
- ztráta paměti, ztížené myšlení, potíže s chůzí, ztráta zraku – mohou být důsledkem velmi vzácné závažné infekce v mozku, která může být i fatální (Progresivní multifokální leukoencefalopatie-PML).

Mohou se vyskytnout závažné nežádoucí účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí. Po léčbě přípravkem Advagraf byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory.

**Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte nebo se domníváte, že byste mohl(a) mít, některý z následujících nežádoucích účinků:**

#### Závažné časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- perforace v trávicím traktu: silné bolesti břicha doprovázené nebo nedoprovázené zimnicí, horečkou, pocitem na zvracení nebo zvracením.
- nedostatečná funkce transplantovaného orgánu.
- rozmazané vidění.

#### Závažné méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- trombotická mikroangiopatie (poškození malých krevních cév) včetně hemolyticko-uremického syndromu, stav s následujícími příznaky: slabé nebo žádné vylučování moči (akutní selhání ledvin), extrémní únava, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) a neobvyklé podlitiny nebo krvácení a příznaky infekce.

#### Závažné vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů):

- trombotická trombocytopenická purpura je stav projevující se poškozením malých krevních cév a charakterizovaný horečkou a tvorbou podlitin pod kůží, které mohou vypadat jako malé červené tečky, doprovázený nebo nedoprovázený nevysvětlitelnou extrémní únavou,

zmateností, zežloutnutím kůže nebo očí (žloutenka), s příznaky akutního selhání ledvin (slabé nebo žádné vylučování moči), ztráta zraku a záchvaty.

- toxická epidermální nekrolýza: narušená a puchýřkovitá kůže nebo sliznice, červená otékající kůže, která může pokrýt velkou část těla.
- slepota.

Závažné velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů):

- Stevens-Johnsonův syndrom: nevysvětlitelná rozsáhlá bolest kůže, otok obličeje, závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, ústech, očích a na pohlavním ústrojí, kopřivka, otok jazyka, rudá nebo nachová vyrážka kůže, která se rozšiřuje, olupování kůže.
- *Torsades de pointes*: změny v srdeční frekvenci, která může nebo nemusí být spojená s příznaky jako bolest na hrudi (angina pectoris), mdloby, závrať nebo pocit na zvracení, pocit zrychleného bušení srdce a těžkosti s dýcháním.

Závažné nežádoucí účinky – četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- infekce při oslabení (bakteriální, plísňová, virová a parazitární): dlouhodobý průjem, horečka, bolest v krku.
- po léčbě přípravkem Advagraf byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory jako důsledek imunosuprese.
- byly hlášeny případy tzv. čisté aplazie červené krevní řady (velmi závažné snížení počtu červených krvinek), hemolytické anemie (snížení počtu červených krvinek následkem jejich zvýšeného rozpadu doprovázené únavou) a febrilní neutropenie (horečkou doprovázené snížení počtu bílých krvinek, které jsou zodpovědné za boj s infekcí). Není známo, jak často dochází k těmto nežádoucím účinkům. Nemusíte mít žádné příznaky nebo v závislosti na závažnosti stavu můžete pocítovat vyčerpání, apatii, abnormální bledost kůže, zkrácený dech, závrať, bolest hlavy, bolest na hrudi, pocit chladu na rukou a nohou.
- případy agranulocytózy (závažné snížení počtu bílých krvinek doprovázené vřídky v ústech, horečkou a infekcí (infekcemi)). Nemusíte mít žádné příznaky nebo můžete mít náhlý pocit horečky, třesavky nebo bolesti v krku.
- alergické a anafylaktické reakce s následujícími příznaky: náhlá svědivá vyrážka (kopřivka), otoky rukou, nohou, kotníku, tváře, rtů, úst a hrdla (což může způsobit těžkosti s polykáním nebo dýcháním) a můžete mít pocit na omdlení.
- syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: bolest hlavy, zmatenost, změny nálady, záchvaty a poruchy vidění. Tyto známky mohou být známkou poruchy označované jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, který byl zaznamenán u některých pacientů léčených takrolimem.
- optická neuropatie (abnormalita zrakového nervu): potíže s viděním, jako je rozmazané vidění, změny v barevném vidění, potíže s viděním podrobností nebo omezení zorného pole.

Při užívání přípravku Advagraf se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi
- nespavost
- třes, bolest hlavy
- zvýšený krevní tlak
- abnormální funkční jaterní testy
- průjem, pocit na zvracení
- ledvinové obtíže.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- pokles počtu krevních buněk (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v počtu červených krvinek (patrné z krevních testů)
- snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek vody v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny hladin iontů v krvi (patrné z krevních testů)

- příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční můry, halucinace, duševní poruchy
- záchvaty, poruchy vědomí, pocity necitlivosti a brnění (někdy bolestivé) v rukou a nohou, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
- zvýšená citlivost na světlo, poruchy oka
- ušní šelest
- snížení krevního průtoku v srdečních cévách, zvýšená srdeční frekvence
- krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, snížený krevní tlak
- dýchavičnost, změny v plicní tkáni, hromadění tekutiny kolem plic, zánět hltanu, kašel, příznaky podobné chřipce
- záněty nebo vředy způsobující bolesti břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, záněty nebo vředy v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolest břicha, porucha trávení, zácpa, plynatost, nadýmání, řídká stolice, žaludeční problémy
- poruchy žlučových cest, žloutenka jaterního původu, poškození jaterní tkáně a zánět jater
- svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení
- bolesti kloubů, bolesti končetin, zad a nohou, svalové křeče
- nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení
- celková slabost, horečka, hromadění vody v těle, bolest a diskomfort, zvýšená hladina enzymu alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost, porucha vnímání tělesné teploty.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- změny krevní srážlivosti, pokles počtu všech druhů krevních buněk (patrné z krevních testů)
- odvodnění organismu
- snížené hladiny bílkovin nebo cukrů v krvi, zvýšená hladina fosfátů v krvi
- kóma, krvácení do mozku a cévní mozková příhoda, ochrnutí, mozkové poruchy, poruchy řeči a používání jazyka, poruchy paměti
- zákal čočky
- zhoršení sluchu
- nepravidelný tep srdce, zástava srdce, snížený srdeční výkon, choroby srdečního svalu, zvětšení srdeční svaloviny, bušení srdce, abnormální EKG nálezy, abnormality srdeční frekvence a pulsu
- krevní sraženiny v cévách končetin, šok
- dechové obtíže, poruchy dýchacího systému, astma
- neprůchodné střevo, zvýšená hladina enzymu amylázy v krvi, zpětný tok žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku
- záněty kůže, pocit pálení při oslunění
- poruchy kloubů
- neschopnost se vymočit, bolestivá menstruace a abnormální menstruační krvácení
- víceorgánové selhání, onemocnění podobné chřipce, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, pocit roztřesenosti, abnormální pocit, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů):

- drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- zvýšená svalová ztuhlost
- hluchota
- hromadění tekutiny kolem srdce
- náhlá dušnost
- tvorba cyst ve slinivce břišní
- poruchy cévního zásobení jater
- zvýšené ochlupení
- žížeň, pády, pocit tísně na hrudi, snížená pohyblivost, vředy.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů):

- svalová slabost
- abnormální nález na rentgenovém snímku srdce

- selhání jater
- bolestivé močení s výskytem krve v moči
- zmnožení tukové tkáně.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Advagraf uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Advagraf obsahuje**

- Léčivou látkou je tacrolimusum.  
Jedna tobolka přípravku Advagraf 0,5 mg obsahuje tacrolimusum 0,5 mg (ve formě monohydrátu).  
Jedna tobolka přípravku Advagraf 1 mg obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).  
Jedna tobolka přípravku Advagraf 3 mg obsahuje tacrolimusum 3 mg (ve formě monohydrátu).  
Jedna tobolka přípravku Advagraf 5 mg obsahuje tacrolimusum 5 mg (ve formě monohydrátu).
- Pomocnými látkami jsou:  
*Obsah tobolky:* Hypromelosa, ethylcelulosa, laktosa, magnesium-stearát.  
*Obal tobolky:* Oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), sodium-lauryl-sulfát, želatina.  
*Inkoust:* Šelak, sójový lecithin, simetikon, červený oxid železitý (E 172), hypromelosa.

### **Jak Advagraf vypadá a co obsahuje toto balení**

Advagraf 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tobolky s červeným potiskem „0.5 mg“ na světležlutém víčku tobolky a „★647“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 0,5 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolkách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolkách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 nebo 100x1 tobolce s prodlouženým uvolňováním v perforovaných jednodávkových blistrech.

Advagraf 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tobolky s červeným potiskem „1 mg“ na bílém víčku tobolky a „★677“ na oranžovém těle tobolky, obsahující bílý prášek.



Advagraf 1 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolečkách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolečkách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tobolečce s prodlouženým uvolňováním v perforovaných jednodávkových blistrech.

Advagraf 3 mg tvrdé tobolečky s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tobolečky s červeným potiskem „3 mg“ na oranžovém víčku tobolečky a „★637“ na oranžovém těle tobolečky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 3 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolečkách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolečkách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 nebo 100x1 tobolečce s prodlouženým uvolňováním v perforovaných jednodávkových blistrech.

Advagraf 5 mg tvrdé tobolečky s prodlouženým uvolňováním jsou tvrdé želatinové tobolečky s červeným potiskem „5 mg“ na šedočerveném víčku tobolečky a „★687“ na oranžovém těle tobolečky, obsahující bílý prášek.

Advagraf 5 mg je dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolečkách v ochranném hliníkovém sáčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolečkách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 nebo 100x1 tobolečce s prodlouženým uvolňováním v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

##### Držitel rozhodnutí o registraci:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemsko

##### Výrobce:

Astellas Ireland Co.Ltd.

Killorglin, County Kerry, V93FC86

Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována 9/2024.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.