

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Roltisa 0,5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Roltisa 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Roltisa 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Roltisa 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Roltisa 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει τακρόλιμους 0.5 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 44.673 mg λακτόζη.

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0.00175 mg λάκα αργιλίου ερυθρή χρωστική.

Roltisa 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει τακρόλιμους 1 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 89.346 mg λακτόζη.

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0.00175 mg λάκα αργιλίου ερυθρή χρωστική.

Roltisa 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει τακρόλιμους 3 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 268.0384 mg λακτόζη.

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0.0035 mg λάκα αργιλίου ερυθρή χρωστική.

Roltisa 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει τακρόλιμους 5 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 446.7306 mg λακτόζη.

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 0.0035 mg λάκα αργιλίου ερυθρή χρωστική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Roltisa 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κίτρινα καψάκια σκληρής ζελατίνης με πορτοκαλί σώμα του καψακίου μεγέθους 5, με μήκος 11,2±0,5 mm, που φέρουν το «0.5 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο καπάκι του καψακίου.

Roltisa 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Λευκά καψάκια σκληρής ζελατίνης με πορτοκαλί σώμα του καψακίου μεγέθους 4, με μήκος 14.1±0.5 mm, που φέρουν το «1 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο καπάκι του καψακίου.

Roltisa 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Πορτοκαλί καψάκια σκληρής ζελατίνης με πορτοκαλί σώμα του καψακίου μεγέθους 1, με μήκος 19.1±0.5 mm, που φέρουν το «3 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο καπάκι του καψακίου.

Roltisa 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Γκρι κόκκινα καψάκια σκληρής ζελατίνης με πορτοκαλί σώμα του καψακίου μεγέθους 0, με μήκος 21.4±0.5 mm, που φέρουν το «5 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο καπάκι του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μωσχεύματος σε ενήλικες λήπτες αλλομοσχεύματος νεφρού ή ήπατος.

Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος ανθεκτικής στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Roltisa είναι ένα σκεύασμα τακρόλιμους για από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία με Roltisa απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία να γίνονται μόνον από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, καθώς και στη διαχείριση μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Τα διαφορετικά από του στόματος σκευασμάτα τακρόλιμους δεν θα πρέπει να αντικαθίστανται χωρίς κλινική επίβλεψη. Η ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση αλλαγή μεταξύ διαφορετικών από του στόματος σκευασμάτων τακρόλιμους με διαφορετικά χαρακτηριστικά απελευθέρωσης είναι επισφαλής. Μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μωσχεύματος ή αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπο- ή υπερανοσοκαταστολής, λόγω κλινικά σημαντικών διαφορών στη συστηματική έκθεση σε τακρόλιμους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε ένα σκεύασμα τακρόλιμους με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή τη θεραπευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στη μεταμόσχευση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Ακολούθως της μετάβασης σε οποιοδήποτε εναλλακτικό σκεύασμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου και προσαρμογή της δόσης, προκειμένου να διασφαλισθεί η διατήρηση της συστηματικής έκθεσης στην τακρόλιμους.

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες αρχικές δόσεις που αναφέρονται παρακάτω έχουν σκοπό να λειτουργήσουν μόνο ως κατευθυντήρια γραμμή. Το Roltisa χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δόση μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί. Η δοσολογία του Roltisa πρέπει να βασίζεται κυρίως σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και της ανοχής του κάθε ασθενή εξατομικευμένα, υποστηριζόμενες από παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα (βλ. παρακάτω, στην ενότητα «Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου»). Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο τροποποίησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Σε ασθενείς με *de novo* μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος, το AUC₀₋₂₄ της τακρόλιμους για το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά την ημέρα 1 ήταν 30% και 50% χαμηλότερο, αντιστοίχως, συγκρινόμενο με εκείνο για τα καψάκια άμεσης αποδέσμευσης σε ισοδύναμες δόσεις. Κατά την ημέρα 4, η συστηματική έκθεση μετρούμενη με βάση τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης, είναι παρόμοια για ασθενείς με μεταμόσχευση τόσο νεφρού όσο και ήπατος και για τα δύο σκευάσματα. Προσεκτική και συχνή παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της τακρόλιμους συστήνεται κατά τις δύο

πρώτες εβδομάδες με Roltisa μετά τη μεταμόσχευση, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η επαρκής έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν κατά την άμεση μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Καθώς η τακρόλιμους είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Roltisa να απαιτηθούν αρκετές ημέρες, προτού επιτευχθεί σταθεροποιημένη κατάσταση.

Για την καταστολή της απόρριψης μοσχεύματος, η ανοσοκαταστολή πρέπει να διατηρηθεί. Συνεπώς, δεν μπορεί να δοθεί όριο για τη διάρκεια της από του στόματος θεραπείας.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος νεφρού

Η θεραπεία με Roltisa πρέπει να αρχίζει με δόση 0,20 – 0,30 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, το πρωί. Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Οι δόσεις του Roltisa συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με Roltisa. Μεταμεταμοσχευτικές αλλαγές της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της τακρόλιμους και να καταστήσουν απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος ήπατος

Η θεραπεία με Roltisa πρέπει να αρχίζει με δόση 0,10 - 0,20 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, το πρωί. Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει περίπου 12-18 ώρες μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Οι δόσεις του Roltisa συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με Roltisa. Μεταμεταμοσχευτική βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της τακρόλιμους και να καταστήσει απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση ασθενών από θεραπεία με καψάκια τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης σε θεραπεία με καψάκια τακρόλιμους παρατεταμένης αποδέσμευσης

Η μετάβαση ασθενών με αλλομόσχευμα που ακολουθούν αγωγή με καψάκια τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης με δοσολογία δύο φορές την ημέρα και οι οποίοι απαιτείται να μεταβούν σε αγωγή Roltisa μία φορά την ημέρα πρέπει να γίνει με βάση μια 1:1 (mg:mg) αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης. Το Roltisa πρέπει να χορηγείται το πρωί.

Σε σταθεροποιημένους ασθενείς που μετέβησαν από αγωγή με καψάκια τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (δύο φορές ημερησίως) σε αγωγή με Roltisa (μία φορά ημερησίως) με βάση 1:1 (mg:mg) αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης, η συστηματική έκθεση σε τακρόλιμους (AUC_{0-24}) για το Roltisa ήταν περίπου 10% χαμηλότερη από εκείνη για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης. Η σχέση μεταξύ των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης τακρόλιμους (C_{24}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-24}) για το Roltisa είναι παρόμοια με εκείνη του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης. Κατά τη μετάβαση από καψάκια τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης σε Roltisa τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους θα πρέπει να μετρώνται πριν από τη μετάβαση και εντός δύο εβδομάδων μετά τη μετάβαση. Ακολούθως της μετάβασης, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους και να γίνονται, εφόσον είναι απαραίτητο, προσαρμογές της δόσης με σκοπό τη διατήρηση παρόμοιας συστηματικής έκθεσης. Πρέπει να γίνονται προσαρμογές της δόσης, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Μετάβαση από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε περίπτωση μετάβασης ασθενών από θεραπεία με βάση την κυκλοσπορίνη σε θεραπεία με βάση την τακρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Δεν ενδείκνυται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους. Η θεραπεία με Roltisa πρέπει να αρχίζει αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενή. Η χορήγηση πρέπει να καθυστερεί όταν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι υψηλά. Στην πράξη, έχει γίνει έναρξη θεραπείας με τακρόλιμους 12-24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης

στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται και μετά τη μετάβαση, επειδή η κάθαρση της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεασθεί.

Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος

Για τη διαχείριση επεισοδίων απόρριψης έχουν χρησιμοποιηθεί αυξημένες δόσεις τακρόλιμους, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και εισαγωγή σύντομων κύκλων θεραπείας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα. Εάν παρατηρηθούν σημεία τοξικότητας, όπως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) η δόση του Roltisa ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος

Για μετάβαση από άλλα ανοσοκατασταλτικά σε Roltisa μία φορά ημερησίως, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με την αρχική από του στόματος δόση που συνιστάται για την προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος, αντιστοίχως.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση καρδιάς

Σε ενήλικες ασθενείς που μεταβαίνουν σε Roltisa θα πρέπει να χορηγείται αρχική από του στόματος δόση 0,15 mg/kg/ημέρα, μία φορά ημερησίως, το πρωί.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση άλλων αλλομοσχευμάτων

Παρόλο που δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το Roltisa σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος ή εντέρου, το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα με αρχική από του στόματος δόση 0,10 – 0,15 mg/kg/ημέρα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος με αρχική από του στόματος δόση 0,2 mg/kg/ημέρα και με μεταμόσχευση εντέρου με αρχική από του στόματος δόση 0,3 mg/kg/ ημέρα.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου

Η δοσολογία πρέπει κυρίως να βασίζεται σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και της ανοχής του κάθε ασθενή εξατομικευμένα, υποστηριζόμενες από παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο ολικό αίμα.

Για την υποβοήθηση της βελτιστοποίησης της δόσης, υπάρχουν διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων τακρόλιμους στο ολικό αίμα. Η σύγκριση των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών που παρατηρούνται στην κλινική πράξη πρέπει να γίνεται με προσοχή και γνώση των εφαρμοζόμενων μεθόδων προσδιορισμού. Στη σύγχρονη κλινική πράξη, η παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο ολικό αίμα γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους. Η σχέση μεταξύ των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της τακρόλιμους (C_{24}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-24}) είναι παρόμοια μεταξύ των σκευασμάτων τακρόλιμους άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα πρέπει να προσδιορίζονται περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Roltisa, λίγο πριν την επόμενη δόση. Συχνή παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων στο αίμα συνιστάται κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά μετά από μετάβαση από καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης σε Roltisa, προσαρμογή της δόσης, αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος ή συγχορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η συχνότητα παρακολούθησης των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Καθώς η τακρόλιμους είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Roltisa να απαιτηθούν αρκετές ημέρες, προτού επιτευχθεί η στοχευόμενη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς, εάν τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα διατηρηθούν κάτω από 20 ng/mL. Είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενή, όταν ερμηνεύονται τα επίπεδα στο ολικό αίμα. Στην κλινική πράξη, τα κατώτερα επίπεδα στο

ολικό αίμα έχουν κυμανθεί γενικά από 5 - 20 ng/mL στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και 10-20 ng/mL στους λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος κατά το πρώιμο μεταμεταμοσχευτικό στάδιο. Κατά τη διάρκεια της ακόλουθης θεραπείας συντήρησης, οισυγκεντρώσεις στο αίμα έχουν βρεθεί γενικά σε επίπεδα από 5 - 15 ng/mL σε λήπτες ηπατικού, νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Ενδέχεται να είναι αναγκαία μείωση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, προκειμένου να διατηρηθούν τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα εντός των συνιστώμενων ορίων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, αφού η φαρμακοκινητική της τακρόλιμους δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της τακρόλιμους, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων διαδοχικών μετρήσεων των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης του ορού, υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης και παρακολούθησης της παραγωγής ούρων).

Φυλή

Σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, οι μαύροι ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις τακρόλιμους, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοια κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης.

Φύλο

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι άνδρες και οι γυναίκες ασθενείς χρειάζονται διαφορετικές δόσεις για να επιτύχουν παρόμοια κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Roltisa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Roltisa είναι ένα σκεύασμα τακρόλιμους για από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα. Συνιστάται η από του στόματος ημερήσια δόση του Roltisa να χορηγείται μία φορά ημερησίως, το πρωί. Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Roltisa πρέπει να λαμβάνονται αμέσως μετά την αφαίρεσή τους από την κυψέλη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να καταπίνουν το αποξηραντικό. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται **ολόκληρα** με υγρό (κατά προτίμηση νερό). Το Roltisa πρέπει να λαμβάνεται γενικά με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 έως 3 ώρες μετά από ένα γεύμα, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν μία πρωινή δόση ξεχαστεί, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν, την ίδια μέρα. Δεν θα πρέπει να ληφθεί διπλή δόση το επόμενο πρωί.

Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να λάβουν από του στόματος φαρμακευτική αγωγή κατά την άμεση μεταμεταμοσχευτική περίοδο, η θεραπεία με τακρόλιμους μπορεί να ξεκινήσει με ενδοφλέβια χορήγηση σε δόση περίπου ίση με το 1/5 της συνιστώμενης για την αντίστοιχη ένδειξη από του στόματος δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 Υπερευαίσθησία σε άλλες μακρολίδες

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν παρατηρηθεί λάθη στη χορήγηση του φαρμάκου, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς επιτήρηση αντικατάσταση τουάμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματος τακρόλιμους. Αυτό έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης του μοσχεύματος, ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να είναι επακόλουθο είτε υπερβολικά χαμηλής, είτε υπερβολικά υψηλής έκθεσης στην τακρόλιμους. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ένα μόνο σκεύασμα τακρόλιμους με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στις μεταμοσχεύσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Το Roltisa δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών εξαιτίας του ότι τα δεδομένα για την ασφάλεια και/ή την αποτελεσματικότητα είναι περιορισμένα.

Για τη θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος ανθεκτικής σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ενήλικες ασθενείς, δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης του Roltisa.

Για προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε ενήλικες λήπτες αλλομοσχεύματος καρδιάς, δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα δεδομένα για το Roltisa.

Στην αρχική μεταμεταμοσχευτική περίοδο, οι ακόλουθες παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση: αρτηριακή πίεση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), νευρολογική και οφθαλμολογική κατάσταση, επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα το κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πηκτικότητας και προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλλαγές, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογών του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Ουσίες με δυνατότητα αλληλεπίδρασης

Οι αναστολείς ή οι επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να συγχωρηγούνται με την τακρόλιμους μόνο αφού ζητηθεί συμβουλή από ιατρό ειδικό στις μεταμοσχεύσεις, λόγω του ενδεχομένου οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης ή της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της νεφροτοξικότητας, της νευροτοξικότητας και της παράτασης του διαστήματος QT. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 (όπως η ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη, η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη ή η ισοαμυκίνη) με την τακρόλιμους. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχωρήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για την προσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους εφόσον απαιτείται, ώστε να διατηρηθεί παρόμοια συστηματική έκθεση στην τακρόλιμους. Η νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ, συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QT, και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά.

Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κατάσταση κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Μπορεί να απαιτηθεί μια άμεση μείωση της δόσης κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της τακρόλιμους, οδηγώντας έτσι σε υποθεραπευτικά επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της τακρόλιμους στο

αίμα, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη) με την τακρόλιμους. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα της τακρόλιμους θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχορήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για να προσαρμοστεί η δόση της τακρόλιμους, εφόσον απαιτείται, για να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην τακρόλιμους. Η λειτουργία του μοσχεύματος θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της τακρόλιμους, οδηγώντας έτσι σε υπερθεραπευτικά επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

P-γλυκοπρωτεΐνη

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση τακρόλιμους με φάρμακα που αναστέλλουν την P-γλυκοπρωτεΐνη, καθώς ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα της τακρόλιμους. Τα επίπεδα της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.5).

Σκευάσματα φυτικής προέλευσης

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ή άλλα σκευάσματα φυτικής προέλευσης πρέπει να αποφεύγονται όταν λαμβάνεται το Roltisa, λόγω του κινδύνου αλληλεπιδράσεων που οδηγούν είτε σε μείωση των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους στο αίμα και σε μειωμένο κλινικό αποτέλεσμα της τακρόλιμους ή σε αύξηση των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους στο αίμα και του κινδύνου τοξικότητας της τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.5).

Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται τακρόλιμους σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η υψηλή πρόσληψη καλίου και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5)

Ορισμένοι συνδυασμοί της τακρόλιμους με φάρμακα γνωστής νευροτοξικής δράσης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτών των δράσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τακρόλιμους. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται.

Νεφροτοξικότητα

Η τακρόλιμους μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Οξεία νεφρική δυσλειτουργία χωρίς ενεργή παρέμβαση μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας τους θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δοσολογία της τακρόλιμους. Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας μπορεί να αυξηθεί, όταν η τακρόλιμους χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που σχετίζονται με νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της τακρόλιμους με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα και η νεφρική λειτουργία, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε περίπτωση εμφάνισης νεφροτοξικότητας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τακρόλιμους. Δεδομένου ότι η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα ιατρικά σημαντικό σύμβαμα που μπορεί να οδηγήσει σε μια απειλητική για τη ζωή ή σοβαρή κατάσταση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας αμέσως μετά την εμφάνιση ύποπτων συμπτωμάτων ή σημείων.

Επειδή τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

Καρδιακές διαταραχές

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος, αναφερόμενες ως καρδιομυοπάθειες, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με καψάκια τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης και ενδέχεται να εμφανιστούν και με τη χρήση του Roltisa. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν με κατώτερες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα πολύ υψηλότερες από τα συνιστώμενα ανώτατα όρια. Άλλοι παράγοντες που παρατηρήθηκε ότι αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των κλινικών καταστάσεων περιλαμβάνουν προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, χρήση κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, λοιμώξεις, υπερφόρτωση με υγρά και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκαταστολή, πρέπει να παρακολουθούνται με ηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά στους 3 μήνες και μετά στους 9-12 μήνες). Αν εμφανισθούν ανωμαλίες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Roltisa ή αλλαγής της θεραπείας σε κάποιον άλλον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η τακρόλιμους μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT και μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*torsades de pointes*). Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες και διαταραχές των ηλεκτρολυτών. Πρέπει να δίδεται επίσης προσοχή σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί ή υπάρχει υποψία ότι έχουν Συγγενές Σύνδρομο Μακρού QT ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενες αγωγές που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, προκαλούν διαταραχές των ηλεκτρολυτών ή είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στην τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.5).

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και κακοήθειες

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς σε θεραπεία με τακρόλιμους ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές συσχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr (EBV) (βλ. παράγραφο 4.8). Ο συνδυασμός συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα (π.χ. βασιλιζιμάμπη, δακλιζουμάμπη), αυξάνει τον κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών συσχετιζόμενων με τον EBV. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς αρνητικοί στο αντιγόνο του καψιδίου του ιού EBV (VCA) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Επομένως, σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ο ορολογικός έλεγχος EBV-VCA, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Roltisa. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση μέσω EBV-PCR. Οι θετικοί έλεγχοι EBV-PCR ενδέχεται να παραμείνουν για μήνες και δεν αποτελούν καθαυτό ένδειξη λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής ή λεμφώματος.

Όπως και με άλλες ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ουσίες, ο κίνδυνος δευτεροπαθούς καρκίνου είναι άγνωστος (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, λόγω του δυνητικού κινδύνου κακοήθων δερματικών αλλοιώσεων, η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να περιορίζεται με χρήση προστατευτικών ρούχων και αντιηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας.

Λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Roltisa διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων και ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών και πρωτοζωικών) όπως η CMV λοίμωξη, η νεφροπάθεια που συσχετίζεται με

τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που συσχετίζεται με τον ιό JC. Οι ασθενείς διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από ιογενή ηπατίτιδα (για παράδειγμα, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B και C και εκ νέου λοίμωξη, καθώς και από ηπατίτιδα E, η οποία μπορεί να καταστεί χρόνια). Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης μοσχεύματος, τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη ηπατική ή νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι σύμφωνες με την κατάλληλη κλινική καθοδήγηση.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τακρόλιμους ανέπτυξαν σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES). Εάν ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους παρουσιάσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν PRES όπως κεφαλαλγία, αλλαγές στη διανοητική κατάσταση, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της όρασης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ακτινολογική εξέταση (π.χ. MRI). Εφόσον διαγνωσθεί το PRES, συνιστάται επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και των επιληπτικών κρίσεων και άμεση διακοπή της συστημικής τακρόλιμους. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν πλήρως μετά από τη λήψη κατάλληλων μέτρων.

Οφθαλμικές Διαταραχές

Έχουν αναφερθεί οφθαλμικές διαταραχές, που ορισμένες φορές εξελίχθηκαν σε απώλεια όρασης, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τακρόλιμους. Ορισμένα περιστατικά αναφέρθηκαν σε απόφαση σχετικά με τη μετάβαση σε εναλλακτική ανοσοκαταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναφέρουν μεταβολές στην οπτική οξύτητα, μεταβολές στην οπτική αντίληψη χρωμάτων, θαμπή όραση ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία και σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται άμεση αξιολόγηση με παραπομπή σε οφθαλμίατρο, κατά περίπτωση.

Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τακρόλιμους, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (PRCA). Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν παράγοντες κινδύνου για την PRCA, όπως λοίμωξη από παρβοϊό B19, υποκείμενη νόσο ή συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που συσχετίζονται με την PRCA.

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε μη-Καυκάσιους ασθενείς και ασθενείς σε αυξημένο ανοσολογικό κίνδυνο (π.χ. επαναμεταμόσχευση, ένδειξη αντισωμάτων αντιδραστικής ομάδας, PRA).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πιθανόν να απαιτείται μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Καθώς τα καψάκια Roltisa περιέχουν λακτόζη, ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης, ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Roltisa περιέχει λάκα αργιλίου ερυθρή χρωστική (E129). Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Η συστηματικά διαθέσιμη τακρόλιμους μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις μεταβολισμού στο γαστρεντερικό σύστημα μέσω του CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φαρμάκων φυτικής προέλευσης που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της τακρόλιμους και, συνακόλουθα, να αυξήσει ή να μειώσει τα επίπεδα συγκέντρωσης της

τακρόλιμους στο αίμα.

Παρομοίως, η διακοπή αυτών των προϊόντων ή των φαρμάκων φυτικής προέλευσης μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της τακρόλιμους και συνεπώς τα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα.

Μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν υποδείξει ότι η αύξηση των επιπέδων της τακρόλιμους στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 είναι αποτέλεσμα, κυρίως, της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της από του στόματος τακρόλιμους, λόγω της αναστολής του μεταβολισμού στο γαστρεντερικό σύστημα. Η επίδραση στην ηπατική κάθαρση είναι λιγότερο έκδηλη.

Συνιστάται έντονα στενή παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης της τακρόλιμους στο αίμα, υπό την επίβλεψη ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, καθώς και η παρακολούθηση της λειτουργίας του μοσχεύματος, της παράτασης του διαστήματος QT (με ΗΚΓ), της νεφρικής λειτουργίας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νευροτοξικότητας, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή ή διακοπή της δόσης της τακρόλιμους, εφόσον απαιτείται, προκειμένου να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην τακρόλιμους (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Παρομοίως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη χρήση τακρόλιμους ταυτόχρονα με πολλαπλές ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4, καθώς οι επιδράσεις από την έκθεση στην τακρόλιμους μπορεί να ενισχυθούν ή να εξουδετερωθούν.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην τακρόλιμους παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Τα παραδείγματα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν προορίζονται να είναι πλήρη ή ολοκληρωμένα και συνεπώς θα πρέπει να συμβουλευέστε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με την τακρόλιμους για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους πιθανούς κινδύνους και τις συγκεκριμένες ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε σχέση με τη συγχορήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην τακρόλιμους

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4].	Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ ή τον χυμό γκρέιπφρουτ
Κυκλοσπορίνη	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιαστούν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις.	Η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους θα πρέπει να αποφεύγεται [βλ. παράγραφο 4.4].
Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις: αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, σουλφαμεθοξαζόλη +	Μπορεί να ενισχύσουν τις νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις της τακρόλιμους.	Η ταυτόχρονη χρήση της τακρόλιμους με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί,

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
<p>τριμεθοπρίμη, ΜΣΑΦ, γκανσικλοβίρη, ακυκλοβίρη, αμφοτερικίνη Β, ιβουπροφαίνη, σιδοφοβίρη, φοσκαρνέτη</p>		<p>παρακολουθείτε τη νεφρική λειτουργία και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται.</p>
<p>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. τελιθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη), αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη), αναστολείς της HCV πρωτεάσης (π.χ. τελαπρεβίρη, βοσεπρεβίρη και ο συνδυασμός ομπιτασβίρης και παρατιπρεβίρης με ριτοναβίρη, όταν χρησιμοποιείται με και χωρίς ντασαμπουβίρη), νεφαζοδόνη, τον φαρμακοκινητικό ενισχυτή κομπισιστάτη και τους αναστολείς κινάσης ιδεαλισίμπη, σεριτινίμπη. Ισχυρές αλληλεπιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη.</p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νεφροτοξικότητας, νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT), που απαιτεί στενή επιτήρηση [βλ. παράγραφο 4.4]</p> <p>Μπορεί να παρατηρηθούν ταχείες και έντονες αυξήσεις στα επίπεδα της τακρόλιμους, ακόμη και εντός 1-3 ημερών μετά τη συγχορήγηση, παρά την άμεση μείωση της δόσης της τακρόλιμους. Η συνολική έκθεση στην τακρόλιμους μπορεί να αυξηθεί > 5 φορές. Όταν συγχορηγούνται συνδυασμοί ριτοναβίρης, η έκθεση στην τακρόλιμους μπορεί να αυξηθεί > 50 φορές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μείωση της δόσης της τακρόλιμους, ενώ ενδεχομένως να χρειαστεί επίσης προσωρινή διακοπή της χορήγησης της τακρόλιμους.</p> <p>Η επίδραση στις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα μπορεί να παραμείνει για αρκετές ημέρες μετά την ολοκλήρωση της συγχορήγησης.</p>	<p>Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο να παραλείψετε τη δόση της τακρόλιμους την ημέρα έναρξης του ισχυρού αναστολέα CYP3A4. Ξεκινήστε και πάλι την tacrolimus την επόμενη ημέρα σε μειωμένη δόση με βάση τις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα. Οι αλλαγές στη δόση ή/και στη συχνότητα χορήγησης των δόσεων της τακρόλιμους θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται όπως απαιτείται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον αναστολέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση, η επιλογή της κατάλληλης δόσης και συχνότητας χορήγησης της τακρόλιμους θα πρέπει να καθορίζονται από τις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>

<p>Μέτριοι ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. φλουκοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, μικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη), αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη), αμιωδαρόνη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη, τα αντικά κατά του HCV ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη, το αντιικό λετερμοβίρη για τον κυτταρομεγαλοϊό CMV, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης νιλοτινίβη, κριζοτινίβη, ματινίβη και (κινέζικα) φάρμακα φυτικής προέλευσης που περιέχουν εκχυλίσματα του <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4]. Μπορεί να προκληθεί ταχεία αύξηση του επιπέδου της τακρόλιμους.</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα, ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών από τη συγχορήγηση. Μειώστε τη δόση της τακρόλιμους εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>
<p><i>In vitro</i>, οι παρακάτω ουσίες έχουν καταδειχθεί ότι είναι δυνητικοί αναστολείς του μεταβολισμού της τακρόλιμους: βρωμοκρυπτίνη, κορτιζόνη, δαμόνη, εργοταμίνη, γεστοδένη, λιδοκαΐνη, μεφαινυτοΐνη, μιδαζολάμη, νιλβαδιπίνη, νοραιθιστερόνη, κινιδίνη, ταμοξιφαίνη</p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) [βλ. παράγραφο 4.4].</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>

<p>Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4: ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη ή St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4]. Η μέγιστη επίδραση στις συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο αίμα μπορεί να επιτευχθεί 1-2 εβδομάδες μετά τη συγχορήγηση. Η επίδραση μπορεί να παραμείνει 1-2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.</p>	<p>Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μια αύξηση στη δόση της τακρόλιμους. Οι αλλαγές στη δόση της τακρόλιμους θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον επαγωγέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση της χρήσης του επαγωγέα του CYP3A4, η δόση της τακρόλιμους μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σταδιακά. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.</p>
<p>Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4: μεταμιζόλη, φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, ριφαμπουτίνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4: φλουκλοξακιλλίνη</p>	<p>Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.</p>
<p>Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gp)</p>	<p>Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση τακρόλιμους και κανναβιδιόλης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της εντερικής Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της τακρόλιμους.</p>	<p>Η τακρόλιμους και η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή, υπό στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρακολούθηση των ελάχιστων συγκεντρώσεων τακρόλιμους στο ολικό αίμα και προσαρμογή της δόσης της τακρόλιμους, εφόσον απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
<p>Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, π.χ.: ΜΣΑΦ, από του στόματος αντιπηκτικά ή από του στόματος αντιδιαβητικά</p>	<p>Η τακρόλιμους δεσμεύεται εκτενώς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2].</p>

<p>Προκινητικοί παράγοντες: μετοκλοπραμίδη, σιμετιδίνη και υδροξείδιο μαγνησίου-αλουμινίου</p>	<p>Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT).</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, για παράταση του διαστήματος QT μέσω ΗΚΓ και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.</p>
<p>Δόσεις συντήρησης των κορτικοστεροειδών</p>	<p>Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης [βλ. παράγραφο 4.4].</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται [βλ. παράγραφο 4.2]. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.</p>
<p>Υψηλή δόση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης</p>	<p>Μπορεί να έχει επίδραση στα επίπεδα της τακρόλιμους στο αίμα (αύξηση ή μείωση) κατά τη χορήγηση για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης.</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται.</p>
<p>Θεραπεία με αντικά άμεσης δράσης (DAA)</p>	<p>Μπορεί να έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική της τακρόλιμους με αλλαγές στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, σε σχέση με την κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας. Μπορεί να προκληθεί μείωση των επιπέδων της τακρόλιμους στο αίμα. Ωστόσο, το ενδεχόμενο αναστολής του CYP3A4 ορισμένων DAA μπορεί να αντισταθμίσει αυτήν την επίδραση ή να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα τακρόλιμους στο αίμα.</p>	<p>Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της τακρόλιμους στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της τακρόλιμους, εάν απαιτείται για να διασφαλίσετε τη συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.</p>

Καθώς η θεραπεία με τακρόλιμους μπορεί να συσχετίζεται με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να αυξήσει την προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, θα πρέπει να αποφεύγονται η υψηλή πρόσληψη καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετερένη ή σπειρονολακτόνη) (βλ. παράγραφο 4.4). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η τακρόλιμους συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως η τριμεθοπρίμη και η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη), καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι δρα ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Επίδραση της τακρόλιμους στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η τακρόλιμους είναι γνωστός αναστολέας του CYP3A4. Γι' αυτό, η ταυτόχρονη χρήση τακρόλιμους με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο χρόνος ημιζωής της κυκλοσπορίνης παρατείνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με τακρόλιμους. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιαστούν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις. Γι' αυτούς τους λόγους, δε συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται τακρόλιμους σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η τακρόλιμους έχει δείχθει ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαινοτοΐνης στο αίμα.

Επειδή η τακρόλιμους ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών οδηγώντας σε αυξημένη έκθεση στις ορμόνες, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζονται αντισυλληπτικά μέτρα.

Υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της τακρόλιμους και των στατινών. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστη από τη συγχωρήγηση τακρόλιμους.

Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η τακρόλιμους μπορεί δυνητικά να μειώσει την κάθαρση και να αυξήσει το χρόνο ημιζωής της πεντοβαρβιτάλης και της αντιπυρίνης.

Μυκοφαινολικό οξύ. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη μετάβαση της θεραπείας συνδυασμού από την κυκλοσπορίνη, η οποία παρεμβαίνει στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του μυκοφαινολικού οξέος, στην τακρόλιμους, η οποία στερείται αυτήν την επίδραση, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές στην έκθεση στο μυκοφαινολικό οξύ. Τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του μυκοφαινολικού οξέος έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν το επίπεδο στο πλάσμα και την αποτελεσματικότητα του μυκοφαινολικού οξέος. Η παρακολούθηση της θεραπείας με το μυκοφαινολικό οξύ μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη μετάβαση από την κυκλοσπορίνη στην τακρόλιμους ή το αντίστροφο.

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τακρόλιμους. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένα στον άνθρωπο δείχνουν ότι η τακρόλιμος διαπερνά τον πλακούντα. Περιορισμένα δεδομένα από λήπτες μεταμοσχευμένων οργάνων δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών για την εξέλιξη και το αποτέλεσμα της κύησης υπό θεραπεία με τακρόλιμους σε σύγκριση με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυθόρμητων αποβολών. Έως σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Το ενδεχόμενο θεραπείας με τακρόλιμους μπορεί να εξεταστεί σε έγκυες γυναίκες όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου βρέφους για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της τακρόλιμους (ιδιαίτερα επιδράσεις στους νεφρούς). Υπάρχει κίνδυνος πρόωρου τοκετού (< 37^η εβδομάδα) (επίπτωση σε 66 από 123 γεννήσεις, δηλαδή, 53,7%, εντούτοις, τα δεδομένα έδειξαν ότι η πλειοψηφία των νεογέννητων βρέφων είχαν φυσιολογικό βάρος γεννήσεως για την ηλικία κύησης τους), καθώς επίσης και υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο βρέφος (επίπτωση σε 8 από 111 νεογνά, δηλαδή 7,2%), η οποία, ωστόσο, αποκαθίσταται αυτόματα.

Σε αρουραίους και κουνέλια, η τακρόλιμος προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που επέδειξαν μητρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεδομένα στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι η τακρόλιμος απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλειστούν επιβλαβείς δράσεις στο νεογέννητο βρέφος, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν Roltisa.

Γονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους αρνητική επίδραση της τακρόλιμους στη γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένης ποσότητας και κινητικότητας σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τακρόλιμος μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί, εάν η τακρόλιμος χορηγηθεί σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της τακρόλιμους στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συσχετίζονται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, είναι συχνά δύσκολο να τεκμηριωθεί, λόγω της υποκείμενης νόσου και της σύγχρονης χρήσης πολλών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (που παρουσιάζονται σε >10% των ασθενών) είναι τρόμος, νεφρική δυσλειτουργία, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία, λοιμώξεις, υπέρταση και αϋπνία.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όπως είναι ευρέως γνωστό για άλλους ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, οι ασθενείς που λαμβάνουν τακρόλιμους διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών και πρωτοζωικών). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να

εμφανισθούν τόσο γενικευμένες όσο και τοπικές λοιμώξεις.

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Roltisa έχουν αναφερθεί περιπτώσεις CMV λοίμωξης, νεφροπάθειας συσχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας συσχετιζόμενης με τον ιό JC.

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών. Σε συσχέτιση με την αγωγή με τακρόλιμους έχουν αναφερθεί τόσο καλοήθη όσο και κακοήθη νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών συσχετιζόμενων με τον EBV, καθώς και κακοηθειών του δέρματος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, μη φυσιολογικές αναλύσεις των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρωση
όχι συχνές: διαταραχές της πήξης, πανκυτοπενία, ουδετεροπενία, μη φυσιολογικές αναλύσεις για την πήξη και ροή του αίματος
σπάνιες: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.
μη γνωστές: αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία, ακοκκιοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν τακρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

σπάνιες: υπερτρίχωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές: σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, υπερκαλιαιμία
συχνές: μεταβολική οξέωση, άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, υπονατρίαζα, υπερφόρτωση με υγρά, υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαζα, μειωμένη όρεξη, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποφωσφαταιμία
όχι συχνές: αφυδάτωση, υπογλυκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, υπερφωσφαταιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές: αϋπνία
συχνές: σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, συμπτώματα άγχους, ψευδαίσθηση, ψυχικές διαταραχές, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές και ενοχλήσεις της διάθεσης, εφιάλτης
όχι συχνές: ψυχωσική διαταραχή

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές: κεφαλαλγία, τρόμος
συχνές: διαταραχές του νευρικού συστήματος, σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, περιφερικές νευροπάθειες, ζάλη, παραισθησίες και δυσαισθησίες, μειωμένη ικανότητα στη γραφή
όχι συχνές: εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κώμα, διαταραχές του λόγου και γλωσσικές διαταραχές, παράλυση και πάρεση, αμνησία
σπάνιες: υπερτονία
πολύ σπάνιες: μυασθένεια
μη γνωστές: σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: οφθαλμικές διαταραχές, θαμπή όραση, φωτοφοβία

όχι συχνές: καταρράκτης
σπάνιες: τύφλωση
όχι γνωστή: οπτική νευροπάθεια

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

συχνές: εμβοές
όχι συχνές: υποακοΐα
σπάνιες: νευροαισθητήριοις κώφωση
πολύ σπάνιες: έκπτωση της ακουστικής οξύτητας

Καρδιακές διαταραχές

συχνές: ισχαιμικές διαταραχές της στεφανιαίας αρτηρίας, ταχυκαρδία
όχι συχνές: καρδιακές ανεπάρκειες, κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, καρδιομυοπάθειες, κοιλιακή υπερτροφία, αίσθημα παλμών
σπάνιες: περικαρδιακή συλλογή
πολύ σπάνιες: κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές: υπέρταση
συχνές: θρομβοεμβολικά και ισχαιμικά συμβάματα, αγγειακές υποτασικές διαταραχές, αιμορραγία, περιφερικές αγγειακές διαταραχές
όχι συχνές: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άκρου, καταπληξία, έμφραγμα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

συχνές: διαταραχές του πνευμονικού παρεγχύματος, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, βήχας, φαρυγγίτιδα, ρινική συμφόρηση και φλεγμονές
όχι συχνές: αναπνευστικές ανεπάρκειες, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα
σπάνιες: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία
συχνές: σημεία και συμπτώματα του γαστρεντερικού, έμετος, γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, γαστρεντερικές αιμορραγίες, γαστρεντερική εξέλκωση και διάτρηση, ασκίτης, στοματίτιδα και εξέλκωση, δυσκοιλιότητα, δυσπεπτικά σημεία και συμπτώματα, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, χαλαρά κόπρανα
όχι συχνές: οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, παραλυτικός ειλεός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μειωμένη γαστρική κένωση
σπάνιες: ψευδοκύστη του παγκρέατος, ατελής ειλεός

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές: διαταραχές χοληδόχου πόρου, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα, χολόσταση και ίκτερος
σπάνιες: φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας
πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

συχνές: εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
όχι συχνές: δερματίτιδα, φωτοευαισθησία
σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell)
πολύ σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

συχνές: αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, άλγος στα άκρα
όχι συχνές: αρθροπάθειες
σπάνιες: κινητικότητα μειωμένη

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

πολύ συχνές: νεφρική δυσλειτουργία
συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τοξική νεφροπάθεια, νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, ολιγουρία, συμπτώματα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας
όχι συχνές: ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, ανουρία
πολύ σπάνιες: νεφροπάθεια, αιμορραγική κυστίτιδα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

όχι συχνές: δυσμηνόρροια και αιμορραγία της μήτρας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

συχνές: πυρετικές διαταραχές, άλγος και δυσφορία, ασθενικές καταστάσεις, οίδημα, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας σώματος
όχι συχνές: γριπώδης συνδρομή, αίσθηση εκνευρισμού, αίσθηση μη φυσιολογική, πολυοργανική ανεπάρκεια, αίσθημα πίεσης στο θώρακα, δυσανεξία στη θερμοκρασία
σπάνιες: πτώση, έλκος, αίσθημα σύσφιγξης στο θώρακα, δίψα
πολύ σπάνιες: αυξημένος λιπώδης ιστός

Παρακλινικές εξετάσεις

πολύ συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
συχνές: αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος αυξημένο
όχι συχνές: αμυλάση αίματος αυξημένη, μη φυσιολογικό ΗΚΓ, καρδιακός ρυθμός και σφυγμός μη φυσιολογικός, σωματικό βάρος μειωμένο, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
πολύ σπάνιες: ηωκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

συχνές: δυσλειτουργία πρωτογενούς μοσχεύματος
Έχουν παρατηρηθεί λάθη στη φαρμακευτική αγωγή, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση αντικατάσταση του άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματος τακρόλιμους.
Έχει αναφερθεί ένας αριθμός συσχετιζόμενων περιπτώσεων απόρριψης μοσχεύματος (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πόνος στα άκρα έχει περιγραφεί σε αρκετές δημοσιευμένες αναφορές περιπτώσεων ως μέρος της δράσης του αναστολέα της καλσινευρίνης που επάγει το σύνδρομο πόνου (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)). Αυτό τυπικά εμφανίζεται ως ένας αμφίπλευρος και συμμετρικός, σοβαρός, ανερχόμενος πόνος στα κάτω άκρα και μπορεί να σχετίζεται με πολύ υψηλά θεραπευτικά επίπεδα τακρόλιμους. Το σύνδρομο μπορεί να ανταποκριθεί στη μείωση της δόσης τακρόλιμους. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ήταν απαραίτητη η εναλλακτική ανοσοκαταστολή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284
15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία αναφορικά με την υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας με την τακρόλιμους: τα συμπτώματα περιλάμβαναν τρόμο, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργο και αυξήσεις στα επίπεδα συγκέντρωσης του αζώτου ουρίας αίματος, της κρεατινίνης ορού και της αμινοτρανσφοράσης της αλανίνης. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για τη θεραπεία με τακρόλιμους. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να ακολουθηθεί συμπτωματική θεραπεία.

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της, τη μικρή της διαλυτότητα στο νερό και την εκτεταμένη σύνδεση με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι η τακρόλιμους δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε μεμονωμένους ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα στο αίμα, η αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η πλύση στομάχου και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να βοηθήσει, εάν χρησιμοποιηθεί σύντομα μετά την πρόσληψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς της καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD02

Μηχανισμός δράσης

Σε μοριακό επίπεδο, οι δράσεις της τακρόλιμους φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη (FKBP12), η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση της ουσίας. Το σύμπλεγμα FKBP12- τακρόλιμους συνδέεται ειδικά και ανταγωνιστικά στην καλσινευρίνη και την αναστέλλει, οδηγώντας έτσι σε ασβεστιο-εξαρτώμενη αναστολή των μονοπατιών μεταγωγής σήματος στα T κύτταρα και εμποδίζοντας συνακόλουθα τη μεταγραφή μιας διακριτής ομάδας γονιδίων κυτταροκινών.

Η τακρόλιμους είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας με αποδεδειγμένη δράση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* πειράματα.

Συγκεκριμένα, η τακρόλιμους αναστέλλει τη δημιουργία κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία κυρίως ευθύνονται για την απόρριψη μοσχεύματος. Η τακρόλιμους καταστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τον εξαρτώμενο από τα T-βοηθητικά κύτταρα πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων, καθώς επίσης και τον σχηματισμό λεμφοκινών (όπως ιντερλευκινών-2, -3 και γ-ιντερφερόνης) και την έκφραση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2.

Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν με την μορφή μία φορά ημερησίως τακρόλιμους Roltisa

Μεταμόσχευση ήπατος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σκεύασματος παρατεταμένης αποδέσμευσης τακρόλιμους και σκεύασματος άμεσης αποδέσμευσης τακρόλιμους, και των δύο σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, συγκρίθηκαν σε 471 *de novo* λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων. Η συχνότητα συμβαμάτων οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία μέσα στις πρώτες 24 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ήταν 32,6% για την ομάδα του καψάκιου παρατεταμένης αποδέσμευσης (N = 237) και 29,3% για την ομάδα του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (N = 234). Η διαφορά θεραπείας (καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης - καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης) ήταν 3,3% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-5,7%, 12,3%]). Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 89,2% για το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης και 90,8% για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης. Στο σκέλος του καψάκιου παρατεταμένης

αποδέσμευσης απεβίωσαν 25 ασθενείς (14 γυναίκες, 11 άνδρες) και στο σκέλος του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης απεβίωσαν 24 ασθενείς (5 γυναίκες, 19 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 85,3% για το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης και 85,6% για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης.

Μεταμόσχευση νεφρού

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σκεύασματος παρατεταμένης αποδέσμευσης τακρόλιμους και σκεύασματος άμεσης αποδέσμευσης τακρόλιμους, και των δύο σε συνδυασμό με μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) και κορτικοστεροειδή συγκρίθηκαν σε 667 *de novo* λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η συχνότητα συμβαμάτων οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία μέσα στις πρώτες 24 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ήταν 18,6% για την ομάδα του καψάκιου παρατεταμένης αποδέσμευσης

(N = 331) και 14,9% για την ομάδα του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (N = 336). Η διαφορά θεραπείας (καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης - καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης) ήταν 3,8% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-2,1%, 9,6%]). Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 96,9% για το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης και 97,5% για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης. Στο σκέλος του καψάκιου παρατεταμένης αποδέσμευσης απεβίωσαν

10 ασθενείς (3 γυναίκες, 7 άνδρες) και στο σκέλος του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης απεβίωσαν 8 ασθενείς (3 γυναίκες, 5 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 91,5% για το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης και 92,8% για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης, της κυκλοσπορίνης και του Roltisa όλων σε συνδυασμό με επαγωγή αντισώματος βασιλιξιμάμπης, MMF και κορτικοστεροειδή, συγκρίθηκαν σε 638 *de novo* λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η συχνότητα εμφάνισης αποτυχίας αποτελεσματικότητας στους 12 μήνες (οριζόμενης ως θανάτου, απώλειας μοσχεύματος, οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία ή απώλειας του ασθενή από την παρακολούθηση) ήταν 14,0% στην ομάδα του Roltisa (N = 214), 15,1% στην ομάδα του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης (N = 212) και 17,0% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (N = 212). Η διαφορά θεραπείας ήταν -3,0% (Roltisa - κυκλοσπορίνη) (διάστημα εμπιστοσύνης 95,2% [-9,9%, 4,0%]) για το Roltisa έναντι της κυκλοσπορίνης και -1,9% (καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης - κυκλοσπορίνη) (διάστημα εμπιστοσύνης 95,2% [-8,9%, 5,2%]) για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης έναντι της κυκλοσπορίνης. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 98,6% για το Roltisa, 95,7% για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης και 97,6% για την κυκλοσπορίνη. Στο σκέλος του Roltisa απεβίωσαν 3 ασθενείς (όλοι άνδρες), στο σκέλος του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης απεβίωσαν 10 ασθενείς (3 γυναίκες, 7 άνδρες) και στο σκέλος της κυκλοσπορίνης απεβίωσαν 6 ασθενείς (3 γυναίκες, 3 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 96,7% για το Roltisa, 92,9% για το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης και 95,7% για την κυκλοσπορίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των καψάκιων τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως χορηγούμενων σε πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Σε προοπτικές μελέτες, το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενο από του στόματος ερευνήθηκε ως κύριο ανοσοκατασταλτικό σε περίπου 175 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, 475 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος και 630 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση εντέρου. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος, σε αυτές τις δημοσιευμένες μελέτες εμφανίστηκε παρόμοιο με όσα αναφέρθηκαν στις μεγάλες μελέτες, όπου το καψάκιο τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκε ως κύρια θεραπεία σε μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού και καρδιάς. Τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα για κάθε ένδειξη αναφέρονται περιληπτικά παρακάτω.

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η ενδιάμεση ανάλυση μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης με χρήση καψάκιων τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος, αναφέρθηκε στις περιπτώσεις 110 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην τακρόλιμους ή στην κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με τακρόλιμους άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,01 έως

0,03 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος τακρόλιμους χορηγήθηκε σε δόση 0,05 έως 0,3 mg/kg/ημέρα. Εντός του πρώτου χρόνου μετά τη μεταμόσχευση αναφέρθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων οξείας απόρριψης για την τακρόλιμους έναντι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (11,5% έναντι 22,6%) και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας απόρριψης, του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (2,86% έναντι 8,57%). Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στον 1 χρόνο ήταν 80,8% στην ομάδα της τακρόλιμους και 83% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τακρόλιμους έναντι 67 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με τακρόλιμους άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,025 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος τακρόλιμους χορηγήθηκε σε δόση 0,15 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 10 έως 20 ng/mL. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στον 1 χρόνο ήταν 83% για την ομάδα της τακρόλιμους και 71% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης. Το ποσοστό επιβίωσης στα 2 χρόνια ήταν 76% και 66%, αντίστοιχα. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης ανά 100 ημέρες ασθένειας ήταν αριθμητικά λιγότερα στην ομάδα της τακρόλιμους (0,85 επεισόδια) από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1,09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχιολίτιδα αναπτύχθηκε σε 21,7% των ασθενών της ομάδας της τακρόλιμους σε σύγκριση με 38,0% των ασθενών της ομάδας της κυκλοσπορίνης ($p = 0,025$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε αγωγή με κυκλοσπορίνη ($n = 13$) χρειάστηκε να μεταβούν σε αγωγή με τακρόλιμους από ότι ασθενείς σε αγωγή με τακρόλιμους που χρειάστηκε να μεταβούν σε αγωγή με κυκλοσπορίνη ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Σε μία επιπλέον μελέτη δύο κέντρων, 26 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της τακρόλιμους έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η αγωγή με τακρόλιμους άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια

έγχυση σε δόση 0,05 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος τακρόλιμους χορηγήθηκε σε δόση 0,1 έως 0,3 mg/kg/ημέρα, με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 12 έως 15 ng/mL. Το ποσοστό επιβίωσης στον 1 χρόνο ήταν 73,1% στην ομάδα της τακρόλιμους έναντι 79,2% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η απουσία οξείας απόρριψης ήταν υψηλότερη στην ομάδα της τακρόλιμους στους 6 μήνες (57,7% έναντι 45,8%) και στον 1 χρόνο μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα (50% έναντι 33,3%).

Οι τρεις μελέτες έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης ήταν αριθμητικά μικρότερη με την τακρόλιμους και στις τρεις μελέτες ενώ μία από τις μελέτες ανέφερε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με την τακρόλιμους.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μια πολυκεντρική μελέτη με χρήση καψάκιων τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος περιέλαβε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην τακρόλιμους ($n=103$) ή στην κυκλοσπορίνη ($n=102$). Η αρχική από του στόματος δόση τακρόλιμους κατά το πρωτόκολλο ήταν 0,2 mg/kg/ημέρα, με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 8 έως 15 ng/mL μέχρι την Ημέρα 5 και 5 έως 10 ng/mL μετά το Μήνα 6. Η επιβίωση του παγκρέατος στον 1 χρόνο ήταν σημαντικά ανώτερη με την τακρόλιμους: 91,3% έναντι 74,5% με την κυκλοσπορίνη ($p < 0,0005$), ενώ η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Συνολικά, 34 ασθενείς άλλαξαν θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε τακρόλιμους, ενώ μόνο 6 ασθενείς της ομάδας της τακρόλιμους χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία.

Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση του καψάκιου τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος ως κύριας θεραπείας μετά από μεταμόσχευση εντέρου έδειξε ότι το αναλογιστικό ποσοστό επιβίωσης 155 ασθενών (65 με μεταμόσχευση εντέρου μόνο, 75 με μεταμόσχευση ήπατος και εντέρου, και 25 με πολυσπλαχνική μεταμόσχευση) που έλαβαν

τακρόλιμους και πρεδνιζόνη ήταν 75% στον 1 χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια, η αρχική δόση τακρόλιμους από του στόματος ήταν 0,3 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα συνεχώς βελτιώνονταν με την αυξανόμενη εμπειρία στη διάρκεια 11 χρόνων. Μια ποικιλία καινοτομιών, όπως οι τεχνικές για την έγκαιρη ανίχνευση λοιμώξεων από τον ιό Epstein-Barr (EBV) και από τον CMV, ο εμπλουτισμός μυελού των οστών, η συμπληρωματική χρήση του ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-2 δακλιζουμάμπης, οι μικρότερες αρχικές δόσεις τακρόλιμους με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 15 ng/mL και, πλέον πρόσφατα, η ακτινοβολία των αλλομοσχευμάτων, θεωρήθηκαν ότι έχουν συνεισφέρει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων στην ένδειξη αυτή με την πάροδο του χρόνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο έχειδειχθεί ότι η τακρόλιμους μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διαθέσιμη τακρόλιμους γενικά απορροφάται ταχέως. Το Roltisa είναι ένα σκεύασμα τακρόλιμους παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει ως αποτέλεσμα ένα προφίλ παρατεταμένης απορρόφησης από του στόματος, με μέσο χρόνο ως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα (C_{max}) ίσο με περίπου 2 ώρες (t_{max}).

Η απορρόφηση ποικίλει και η μέση βιοδιαθεσιμότητα της τακρόλιμους από το στόμα (η οποία έχει μελετηθεί με το σκεύασμα κανάκιων τακρόλιμους άμεσης αποδέσμευσης) κυμαίνεται από 20% - 25% (ατομική διακύμανση σε ενήλικες ασθενείς 6% - 43%). Η βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος του Roltisa ήταν μειωμένη όταν χορηγήθηκε μετά από γεύμα. Τόσο ο ρυθμός όσο και η έκταση της απορρόφησης του Roltisa ήταν μειωμένα όταν χορηγήθηκε με φαγητό.

Η ροή της χολής δεν επηρεάζει την απορρόφηση της τακρόλιμους και, επομένως, η θεραπεία με Roltisa μπορεί να αρχίσει από του στόματος.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της AUC και των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του Roltisa στο ολικό αίμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης στο ολικό αίμα παρέχει, ως εκ τούτου, μια καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

Κατανομή

Στον άνθρωπο, η κατανομή της τακρόλιμους μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να περιγραφεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η τακρόλιμους συνδέεται ισχυρά με τα ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα λόγο κατανομής των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα κατά προσέγγιση 20:1.

Στο πλάσμα, η τακρόλιμους συνδέεται σε πολύ μεγάλο βαθμό (>98,8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη ορού και την α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η τακρόλιμους κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι περίπου 1300 L (σε υγιή άτομα). Αντίστοιχα δεδομένα με βάση το ολικό αίμα έδωσαν κατά μέσο όρο 47,6 L.

Βιομετασχηματισμός

Η τακρόλιμους μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4. Η τακρόλιμους μεταβολίζεται, επίσης, σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί μεταβολίτες. *In vitro*, μόνο ένας από αυτούς έχει επιδείξει ανοσοκατασταλτική δράση παρόμοια με εκείνη της τακρόλιμους. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή δεν έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία ανευρίσκεται μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική δράση της τακρόλιμους.

Εξάλειψη

Η τακρόλιμους είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση. Σε υγιή άτομα, η μέση ολική κάθαρση από το σώμα, όπως εκτιμήθηκε από τις συγκεντρώσεις σε ολικό αίμα, ήταν 2,25 L/h. Σε ενήλικες λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων παρατηρήθηκαν τιμές 4,1 L/h, 6,7 L/h και 3,9 L/h αντίστοιχα. Παράγοντες, όπως χαμηλός αιματοκρίτης και επίπεδα πρωτεϊνών, που επιφέρουν αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της τακρόλιμους ή αυξημένος μεταβολισμός επαγόμενος από

κορτικοστεροειδή θεωρούνται υπεύθυνοι για τους υψηλότερους ρυθμούς κάθαρσης που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της τακρόλιμους είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα, ο μέσος χρόνος ημιζωής στο ολικό αίμα είναι περίπου 43 ώρες.

Μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C τακρόλιμους, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Περίπου 2% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα. Λιγότερο από 1% αμετάβλητης τακρόλιμους ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αποδεικνύοντας έτσι ότι η τακρόλιμους μεταβολίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά πριν την αποβολή: η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω της χολής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι νεφροί και το πάγκρεας ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και βαβουίνους. Σε αρουραίους, η τακρόλιμους προκάλεσε τοξικές δράσεις στο νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες καρδιοτοξικές δράσεις σε κουνέλια μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τακρόλιμους.

Όταν η τακρόλιμους χορηγείται ενδοφλεβίως ως ένεση ταχείας έγχυσης/δόσης εφόδου (bolus) σε δόση 0,1 έως 1,0 mg/kg, έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc σε ορισμένα είδη ζώων. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα που επιτεύχθηκαν με αυτές τις δόσεις ήταν άνω από 150 ng/mL, οι οποίες είναι περισσότερο από 6 φορές υψηλότερες από τις μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν με το Roltisa σε κλινική μεταμόσχευση.

Εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Σε αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλακών, συμπεριλαμβανομένης της γέννησης, επηρεάστηκε αρνητικά σε τοξικές δόσεις και οι απόγονοι εμφάνισαν μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, μειωμένη βιωσιμότητα και μειωμένη ανάπτυξη.

Σε αρουραίους παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση της τακρόλιμους στη γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Αιθυλοκυτταρίνη (Τύπος 9-11mPa.s)

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο

Υπρομελλόζη (Τύπος 4000mPa.s)

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος του καψακίου:

Ζελατίνη

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Λάκα αργιλίου ερυθρή χρωστική (E129)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Μετά το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου: 12 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυψέλη PVC/PE/PVDC αλουμινίου τυλιγμένη σε περιτύλιγμα αλουμινίου με αποξηραντικό ενσωματωμένο στο στρώμα μεμβράνης.

Roltisa 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Συσκευασίες: 30, 50 και 100 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες ή 30×1, 50×1 και 100×1 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Roltisa 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Συσκευασίες: 30, 50, 60 και 100 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες ή 30×1, 50×1, 60×1 και 100×1 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Roltisa 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Συσκευασίες: 30, 50 και 100 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες ή 30×1, 50×1 και 100×1 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Roltisa 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Συσκευασίες: 30, 50 και 100 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες ή 30×1, 50×1 και 100×1 σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Χωρίς ειδικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ

Δερβενακίων 6, 15351 Παλλήνη, Αττική, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 66 04 300

fax: +30 210 66 66 749

e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ