

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 51.09 mg λακτόζης.

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιήθηκε για τη σήμανση του καψακίου περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας (0,48% της συνολικής σύνθεσης του μελανιού εκτύπωσης).

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 102.17 mg λακτόζης.

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιήθηκε για τη σήμανση του καψακίου περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας (0,48% της συνολικής σύνθεσης του μελανιού εκτύπωσης).

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 306.52 mg λακτόζης.

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιήθηκε για τη σήμανση του καψακίου περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας (0,48% της συνολικής σύνθεσης του μελανιού εκτύπωσης).

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε καψάκιο περιέχει 510.09 mg λακτόζης.

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιήθηκε για τη σήμανση του καψακίου περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας (0,48% της συνολικής σύνθεσης του μελανιού εκτύπωσης).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό.

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «0.5 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο ανοιχτό κίτρινο καπάκι του καψακίου και το «★ 647» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «1 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο λευκό καπάκι του καψακίου και το «★ 677» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «3 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο πορτοκαλί καπάκι του καψακίου και το «★ 637» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «5 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο γκριζωπό κόκκινο καπάκι του καψακίου και το «★ 687» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος 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 Advagraf είναι ένα σκεύασμα tacrolimus για από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία με Advagraf 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.

Η ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση αλλαγή του άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματος tacrolimus είναι επισφαλής. Μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μοσχεύματος ή αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπο- ή υπερανοσοκαταστολής, λόγω κλινικά σημαντικών διαφορών στη συστηματική έκθεση σε tacrolimus. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε ένα σκεύασμα tacrolimus 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 tacrolimus.

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες αρχικές δόσεις που αναφέρονται παρακάτω έχουν σκοπό να λειτουργήσουν μόνο ως κατευθυντήρια γραμμή. Το Advagraf 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 Advagraf 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 tacrolimus για το Advagraf κατά την ημέρα 1 ήταν 30% και 50% χαμηλότερο, αντιστοίχως, συγκρινόμενο με εκείνο για τα καψάκια άμεσης αποδέσμευσης (Prograf) 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 tacrolimus συστήνεται κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες με Advagraf μετά τη μεταμόσχευση, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η επαρκής έκθεση στο φάρμακο κατά την άμεση μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Καθώς η tacrolimus είναι ουσία με

χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Advagraf 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 Advagraf 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 Advagraf συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με Advagraf. Μεταμεταμοσχευτικές αλλαγές της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσουν απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος ήπατος

Η θεραπεία με Advagraf 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 Advagraf συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με Advagraf. Μεταμεταμοσχευτική βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσει απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση ασθενών από θεραπεία με Prograf σε θεραπεία με Advagraf

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

Σε σταθεροποιημένους ασθενείς που μετέβησαν από αγωγή με καψάκια Prograf (δύο φορές ημερησίως) σε αγωγή με Advagraf (μία φορά ημερησίως) με βάση 1:1 (mg:mg) αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης, η συστηματική έκθεση σε tacrolimus (AUC_{0-24}) για το Advagraf ήταν περίπου 10% χαμηλότερη από εκείνη για το Prograf. Η σχέση μεταξύ των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης tacrolimus (C_{24}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-24}) για το Advagraf είναι παρόμοια με εκείνη του Prograf. Κατά τη μετάβαση από καψάκια Prograf σε Advagraf τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε περίπτωση μετάβασης ασθενών από θεραπεία με βάση την κυκλοσπορίνη σε θεραπεία με βάση την tacrolimus (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Δεν ενδείκνυται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus. Η θεραπεία με Advagraf 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 tacrolimus 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 tacrolimus, 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 Advagraf ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος

Για μετάβαση από άλλα ανοσοκατασταλτικά σε Advagraf 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 Advagraf 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 Advagraf σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος ή εντέρου, το Prograf 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 tacrolimus στο ολικό αίμα.

Για την υποβοήθηση της βελτιστοποίησης της δόσης, υπάρχουν διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων tacrolimus 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 tacrolimus (C_{24}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-24}) είναι παρόμοια μεταξύ των δύο σκευασμάτων, Advagraf και Prograf.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα πρέπει να προσδιορίζονται περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Advagraf, 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 tacrolimus στο αίμα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά μετά από μετάβαση από Prograf σε Advagraf, προσαρμογή της δόσης, αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος ή συγχορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η συχνότητα παρακολούθησης των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Καθώς η tacrolimus είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Advagraf 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 tacrolimus 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, οι

συγκεντρώσεις 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 tacrolimus στο αίμα εντός των συνιστώμενων ορίων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, αφού η φαρμακοκινητική της tacrolimus δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της tacrolimus, 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 tacrolimus, 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.

Παιδιατρικοί ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Το Advagraf είναι ένα σκεύασμα tacrolimus για από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα. Συνιστάται η από του στόματος ημερήσια δόση του Advagraf να χορηγείται μία φορά ημερησίως, το πρωί. Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Advagraf 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 Advagraf 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 tacrolimus μπορεί να ξεκινήσει με ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Prograf 5 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) σε δόση περίπου ίση με το 1/5 της συνιστώμενης για την αντίστοιχη ένδειξη από του στόματος δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην tacrolimus ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
Υπερευαισθησία 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 tacrolimus. 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 tacrolimus. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ένα μόνο σκεύασμα tacrolimus 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 Advagraf 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 Advagraf.

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

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), έλεγχος 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.

Όταν ουσίες με δυνατότητα αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.5) - ιδιαίτερα ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (όπως τελαπρεβίρη, μποσεπρεβίρη, ριτοναβίρη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τελιθρομυκίνη ή κλαροθρομυκίνη) ή επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη) –συνδυάζονται με την tacrolimus, τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται για την προσαρμογή της δόσης της tacrolimus όπως απαιτείται, ώστε να διατηρηθεί παρόμοια συστηματική έκθεση στην tacrolimus.

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

Η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus πρέπει να αποφεύγεται και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus 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 tacrolimus με φάρμακα γνωστής νεφροτοξικής ή νευροτοξικής δράσης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτών των δράσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με tacrolimus. Δεδομένου ότι η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα ιατρικά σημαντικό σύμπτωμα 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 tacrolimus στο αίμα μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus 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 Prograf και ενδέχεται να εμφανιστούν και με τη χρήση του Advagraf. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν με κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus 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 Advagraf ή αλλαγής της θεραπείας σε κάποιον άλλον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η tacrolimus 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 tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και κακοήθειες

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς σε θεραπεία με tacrolimus ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές συσχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr (EBV) (βλ. παράγραφο 4.8). Ο συνδυασμός συγχορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα (π.χ. βασιλιξιμάμπη, 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 Advagraf. 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.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Advagraf διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών και πρωτοζωικών). Μεταξύ αυτών των καταστάσεων είναι και η νεφροπάθεια που συσχετίζεται με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που συσχετίζεται με τον ιό JC. Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus ανέπτυξαν σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES). Εάν ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus 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 tacrolimus. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν πλήρως μετά από τη λήψη κατάλληλων μέτρων.

Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus, 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

Τα καψάκια Advagraf περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιείται για την επισήμανση των καψακίων Advagraf περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στο φυστίκι ή τη σόγια, ο κίνδυνος και η σοβαρότητα της υπερευαισθησίας θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του οφέλους από τη χρήση του Advagraf.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Συνιστάται έντονα, στενή παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα, καθώς και της παράτασης του διαστήματος QT (με ΗΚΓ), της νεφρικής λειτουργίας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 ή να επηρεάσουν με άλλο τρόπο τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, καθώς και διακοπή ή προσαρμογή της δόσης της tacrolimus, όπως απαιτείται, προκειμένου να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναστολείς του CYP3A4 που πιθανόν να οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα

Κλινικά έχει αποδειχθεί ότι οι ακόλουθες ουσίες αυξάνουν τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα:

Έχουν παρατηρηθεί ισχυρές αλληλεπιδράσεις με αντιμυκητιασικούς παράγοντες, όπως η κετοконаζόλη, η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη, με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη, με αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη) ή με αναστολείς της HCV πρωτεάσης (π.χ. τελαπρεβίρη, μπόσεπρεβίρη). Η ταυτόχρονη χρήση των ουσιών αυτών μπορεί να απαιτήσει μειωμένη δόση tacrolimus σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Μελέτες φαρμακοκινητικής έδειξαν ότι η αύξηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα είναι αποτέλεσμα κυρίως της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της tacrolimus από του στόματος, η οποία οφείλεται σε

αναστολή του γαστρεντερικού μεταβολισμού. Η επίδραση στην ηπατική κάθαρση είναι λιγότερο έκδηλη.

Ασθενέστερες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με την κλοτριμαζόλη, την κλαριθρομυκίνη, την ισοσαμυκίνη, τη νιφεδιπίνη, τη νικαρδιπίνη, τη διλτιαζέμη, τη βεραπαμίλη, την αμιωδαρόνη, τη δαναζόλη, την αιθυνυλοιστραδιόλη, την ομεπραζόλη, τη νεφαζοδόνη και θεραπείες με (κινέζικα) βότανα που περιέχουν εκχυλίσματα από *Schisandra sphenanthera*.

In vitro έχει δειχθεί ότι οι ακόλουθες ουσίες είναι πιθανοί αναστολείς του μεταβολισμού της tacrolimus: βρωμοκρυπτίνη, κορτιζόνη, δαψόνη, εργοταμίνη, γεστοδένη, λιδοκαΐνη, μεφαιντοΐνη, μικοναζόλη, μιδαζολάμη, νιλβαδιπίνη, νορεθινδρόνη, κινιδίνη, ταμοξιφαίνη, (τριακετυλ)ολεανδομυκίνη.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται.

Η λανσοπραζόλη και η κυκλοσπορίνη μπορούν δυνητικά να αναστείλουν το μεταβολισμό της tacrolimus μέσω του CYP3A4 και επομένως να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα.

Άλλες αλληλεπιδράσεις που οδηγούν δυνητικά σε αύξηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα

Η tacrolimus συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (π.χ. ΜΣΑΦ, από του στόματος αντιπηκτικά ή από του στόματος αντιδιαβητικά).

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις που ενδέχεται να αυξήσουν τη συστηματική έκθεση στην tacrolimus περιλαμβάνουν προκινητικούς παράγοντες (όπως η μετοκλοπραμίδη και η σισαπρίδη), τη σιμετιδίνη και το υδροξείδιο μαγνησίου-αλουμινίου.

Επαγωγείς του CYP3A4 που οδηγούν δυνητικά σε μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχει δειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα:

Ισχυρές αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με τη ριφαμικίνη, τη φαιντοΐνη, το St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) οι οποίες μπορεί να απαιτήσουν αυξημένη δοσολογία tacrolimus σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί με τη φαινοβαρβιτάλη. Οι δόσεις συντήρησης κορτικοστεροειδών έχει δειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Υψηλή δόση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης χορηγούμενη για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης μπορεί δυνητικά να αυξήσει ή να μειώσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Η καρβαμαζεπίνη, η μεταμιζόλη και η ισονιαζίδη μπορούν δυνητικά να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus.

Επίδραση της tacrolimus στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η tacrolimus είναι γνωστός αναστολέας του CYP3A4. Γι' αυτό, η ταυτόχρονη χρήση tacrolimus 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 tacrolimus.

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

Η tacrolimus έχει δειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαιντοΐνης στο αίμα.

Επειδή η tacrolimus 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 tacrolimus και των στατινών.

Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστη από τη συγχορήγηση tacrolimus.

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε κλινικά επιβλαβείς επιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές δράσεις ενδέχεται να αυξήσει τις δράσεις αυτές (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, κοτριμοξαζόλη, ΜΣΑΦ, γανκυκλοβίρη ή ακυκλοβίρη). Έχει παρατηρηθεί αυξημένη νεφροτοξικότητα μετά από χορήγηση αμφοτερικίνης Β και ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με tacrolimus.

Επειδή η θεραπεία με tacrolimus ενδέχεται να συσχετίζεται με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να επιτείνει προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, πρέπει να αποφεύγεται η πρόσληψη υψηλών ποσοτήτων καλίου και η λήψη καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετένη ή σπειρονολακτόνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus. 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus 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 για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της tacrolimus (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 είχαν φυσιολογικό βάρος γεννήσεως για την ηλικία κύησης τους), καθώς επίσης και υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο (επίπτωση σε 8 από 111 νεογνά, δηλαδή 7,2 %), η οποία, ωστόσο, αποκαθίσταται αυτόματα. Σε αρουραίους και κουνέλια, η tacrolimus προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που επέδειξαν μητρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεδομένα στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι η tacrolimus απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλεισθούν επιβλαβείς δράσεις στο νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν Advagraf.

Γονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους αρνητική επίδραση της tacrolimus 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 tacrolimus μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί, εάν η tacrolimus χορηγηθεί σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της tacrolimus (Advagraf) 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 tacrolimus 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 ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου του Advagraf έχουν αναφερθεί περιπτώσεις 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 tacrolimus 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
μη γνωστές:	αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία, ακοκκιοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν tacrolimus (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, υπονατρίαζία, υπερφόρτωση με υγρά, υπερουριχαιμία, υπομαγνησιαζία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαζία, 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: υπέρτονια
πολύ σπάνιες: μυασθένεια

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: οφθαλμικές διαταραχές, θαμπή όραση, φωτοφοβία
όχι συχνές: καταρράκτης
σπάνιες: τύφλωση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

συχνές: εμβοές
όχι συχνές: υποακοΐα
σπάνιες: νευροαισθητήριοι 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 σύσφιξης 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: ηγωκαρδιογράφημα 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 tacrolimus. 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 tacrolimus. Το σύνδρομο μπορεί να ανταποκριθεί στη μείωση της δόσης tacrolimus. 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 υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία αναφορικά με την υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας με την tacrolimus: 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 αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για τη θεραπεία με tacrolimus. 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 tacrolimus 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: Ανοσοκοστασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς της καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD02

Μηχανισμός δράσης

Σε μοριακό επίπεδο, οι δράσεις της tacrolimus φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη (FKBP12), η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση της ουσίας. Το σύμπλεγμα FKBP12-tacrolimus 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 tacrolimus είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας με αποδεδειγμένη δράση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* πειράματα.

Συγκεκριμένα, η tacrolimus αναστέλλει τη δημιουργία κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία κυρίως ευθύνονται για την απόρριψη μοσχεύματος. Η tacrolimus 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 tacrolimus Advagraf

Μεταμόσχευση ήπατος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Advagraf και του Prograf, 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 Advagraf (N=237) και 29,3% για την ομάδα του

Prograf (N=234). Η διαφορά θεραπείας (Advagraf - Prograf) ήταν 3,3% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-5,7%, 12,3%]). Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 89,2% για το Advagraf και 90,8% για το Prograf. Στο σκέλος του Advagraf απεβίωσαν 25 ασθενείς (14 γυναίκες, 11 άνδρες) και στο σκέλος του Prograf απεβίωσαν 24 ασθενείς (5 γυναίκες, 19 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 85,3% για το Advagraf και 85,6% για το Prograf.

Μεταμόσχευση νεφρού

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Advagraf και του Prograf, 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 Advagraf (N=331) και 14,9% για την ομάδα του Prograf (N=336). Η διαφορά θεραπείας (Advagraf - Prograf) ήταν 3,8% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-2,1%, 9,6%]). Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 96,9% για το Advagraf και 97,5% για το Prograf. Στο σκέλος του Advagraf απεβίωσαν 10 ασθενείς (3 γυναίκες, 7 άνδρες) και στο σκέλος του Prograf απεβίωσαν 8 ασθενείς (3 γυναίκες, 5 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 91,5% για το Advagraf και 92,8% για το Prograf.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Prograf, της κυκλοσπορίνης και του Advagraf, 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 (οριζόμενη ως θάνατος, απώλεια μοσχεύματος, οξεία απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία ή απώλεια του ασθενή από την παρακολούθηση) ήταν 14,0% στην ομάδα του Advagraf (N=214), 15,1% στην ομάδα του Prograf (N=212) και 17,0% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (N=212). Η διαφορά θεραπείας ήταν -3,0% (Advagraf - κυκλοσπορίνη) (διάστημα εμπιστοσύνης 95,2% [-9,9%, 4,0%]) για το Advagraf έναντι της κυκλοσπορίνης και -1,9% (Prograf - κυκλοσπορίνη) (διάστημα εμπιστοσύνης 95,2% [-8,9%, 5,2%]) για το Prograf έναντι της κυκλοσπορίνης. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 98,6% για το Advagraf, 95,7% για το Prograf και 97,6% για την κυκλοσπορίνη. Στο σκέλος του Advagraf απεβίωσαν 3 ασθενείς (όλοι άνδρες), στο σκέλος του Prograf 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 Advagraf, 92,9% για το Prograf και 95,7% για την κυκλοσπορίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των καψάκιων Prograf δύο φορές ημερησίως χορηγούμενων σε πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Σε προοπτικές μελέτες, το Prograf 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 Prograf από του στόματος, σε αυτές τις δημοσιευμένες μελέτες εμφανίστηκε παρόμοιο με όσα αναφέρθηκαν στις μεγάλες μελέτες, όπου το Prograf 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 Prograf από του στόματος, αναφέρθηκε στις περιπτώσεις 110 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην tacrolimus ή στην κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,01 έως 0,03 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus και 83% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε tacrolimus έναντι 67 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,025 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus 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 tacrolimus 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 tacrolimus (0,85 επεισόδια) από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1,09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχιολίτιδα αναπτύχθηκε σε 21,7% των ασθενών της ομάδας της tacrolimus 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 tacrolimus από ότι ασθενείς σε αγωγή με tacrolimus 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 tacrolimus έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,05 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus 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 tacrolimus έναντι 79,2% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η απουσία οξείας απόρριψης ήταν υψηλότερη στην ομάδα της tacrolimus 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 tacrolimus και στις τρεις μελέτες ενώ μία από τις μελέτες ανέφερε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας με την tacrolimus.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μια πολυκεντρική μελέτη με χρήση Prograf από του στόματος περιέλαβε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην tacrolimus ($n=103$) ή στην κυκλοσπορίνη ($n=102$). Η αρχική από του στόματος δόση tacrolimus 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 tacrolimus: 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 tacrolimus, ενώ μόνο 6 ασθενείς της ομάδας της tacrolimus χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία.

Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση του Prograf 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 tacrolimus και πρεδνιζόνη ήταν 75% στον 1 χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια, η αρχική δόση tacrolimus 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 tacrolimus 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 έχει δείχθει ότι η tacrolimus μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διαθέσιμη tacrolimus γενικά απορροφάται ταχέως. Το Advagraf είναι ένα

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

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

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της AUC και των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του Advagraf 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 tacrolimus μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να περιγραφεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η tacrolimus συνδέεται ισχυρά με τα ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα λόγο κατανομής των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα κατά προσέγγιση 20:1. Στο πλάσμα, η tacrolimus συνδέεται σε πολύ μεγάλο βαθμό (>98,8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκοματίνη ορού και την α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η tacrolimus 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.

Μεταβολισμός

Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4. Η tacrolimus 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 tacrolimus. 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 tacrolimus.

Απέκκριση

Η tacrolimus 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 tacrolimus ή αυξημένος μεταβολισμός επαγόμενος από κορτικοστεροειδή θεωρούνται υπεύθυνοι για τους υψηλότερους ρυθμούς κάθαρσης που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της tacrolimus 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 tacrolimus, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Περίπου 2% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα. Λιγότερο από 1% αμετάβλητης tacrolimus ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα κόπρανα, αποδεικνύοντας έτσι ότι η tacrolimus 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 tacrolimus προκάλεσε τοξικές δράσεις στο νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες καρδιοτοξικές δράσεις σε κουνέλια μετά από ενδοφλέβια χορήγηση tacrolimus.

Όταν η tacrolimus 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 πάνω από 150 ng/mL, οι οποίες είναι περισσότερο από 6 φορές υψηλότερες από τις μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν με το Advagraf 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 θηλυκών, 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 tacrolimus στη γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Υπρομελλόζη

Αιθυλοκυτταρίνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Μαγνήσιο στεατικό.

Κέλυφος του καψακίου:

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Λαυριλοθειικό νάτριο

Ζελατίνη.

Μελάνι εκτύπωσης (Opacode S-1-15083):

Κόμμα λακκάς

Λεκιθίνη (σόγια)

Σιμετικόνη

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.

6.2 Ασυμβατότητες

Η tacrolimus δεν είναι συμβατή με το PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο). Οι σωλήνες, οι σύριγγες και άλλος εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την προετοιμασία εναιωρήματος των περιεχομένων του καψακίου Advagraf δεν πρέπει να περιέχουν PVC.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου: 1 χρόνος

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυψέλη PVC/PDVC αλουμινίου ή διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης τυλιγμένη σε περιτύλιγμα αλουμινίου με αποξηραντικό που περιέχει 10 καψάκια ανά κυψέλη.

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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.

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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.

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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.

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

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

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

EU/1/07/387/011

EU/1/07/387/012

EU/1/07/387/013

EU/1/07/387/021

EU/1/07/387/022

EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Απριλίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΚΔ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ Advagraf 0.5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 0.5 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη και ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/387/001 30 καψάκια
EU/1/07/387/002 50 καψάκια
EU/1/07/387/009 100 καψάκια
EU/1/07/387/014 30×1 καψάκια
EU/1/07/387/015 50×1 καψάκια
EU/1/07/387/016 100×1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Advagraf 0.5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ Advagraf 0.5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 0.5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ Advagraf 0.5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (περιτύλιγμα αλουμινίου των 30, 50, 100)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Advagraf 0.5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σκληρά,
30×1 καψάκια, παρατεταμένης αποδέσμευσης σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σκληρά,
50×1 καψάκια, παρατεταμένης αποδέσμευσης σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σκληρά,

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Astellas Pharma Europe B.V.

Μία φορά ημερησίως.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ Advagraf 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 1 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη και ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
60 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
60×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/387/003 30 καψάκια
EU/1/07/387/004 50 καψάκια
EU/1/07/387/005 60 καψάκια
EU/1/07/387/006 100 καψάκια
EU/1/07/387/017 30×1 καψάκια
EU/1/07/387/018 50×1 καψάκια
EU/1/07/387/019 60×1 καψάκια
EU/1/07/387/020 100×1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Advagraf 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ Advagraf 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ Advagraf 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (περιτύλιγμα αλουμινίου των 30, 50, 60, 100)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
60 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
60×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Astellas Pharma Europe B.V.

Μία φορά ημερησίως.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ Advagraf 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 3 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη και ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/387/011 30 καψάκια
EU/1/07/387/012 50 καψάκια
EU/1/07/387/013 100 καψάκια
EU/1/07/387/021 30×1 καψάκια
EU/1/07/387/022 50×1 καψάκια
EU/1/07/387/023 100×1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Advagraf 3 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ Advagraf 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ Advagraf 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (περιτύλιγμα αλουμινίου των 30, 50, 100)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Astellas Pharma Europe B.V.

Μία φορά ημερησίως.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ Advagraf 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη και ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/387/007 30 καψάκια
EU/1/07/387/008 50 καψάκια
EU/1/07/387/010 100 καψάκια
EU/1/07/387/024 30×1 καψάκια
EU/1/07/387/025 50×1 καψάκια
EU/1/07/387/026 100×1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Advagraf 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ Advagraf 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ Advagraf 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά (περιτύλιγμα αλουμινίου των 30, 50, 100)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100×1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Astellas Pharma Europe B.V.

Μία φορά ημερησίως.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Advagraf 0,5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Advagraf 1 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Advagraf 3 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Advagraf 5 mg καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό

Tacrolimus

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Advagraf και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Advagraf
3. Πώς να πάρετε το Advagraf
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Advagraf
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Advagraf και ποια είναι η χρήση του

Το Advagraf περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus. Είναι ανοσοκατασταλτικό. Μετά τη μεταμόσχευση (ήπαρ, νεφρός), το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας, θα προσπαθήσει να απορρίψει το νέο όργανο. Το Advagraf χρησιμοποιείται για να ελέγξει αυτή την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, διευκολύνοντας έτσι τον οργανισμό σας να δεχθεί το μεταμοσχευθέν όργανο.

Ενδέχεται επίσης να λάβετε το Advagraf για ευρισκόμενη ήδη σε εξέλιξη απόρριψη του μεταμοσχευθέντος ήπατος, νεφρού, καρδιάς ή άλλου οργάνου, εάν η προηγούμενη αγωγή που παίρνατε δεν μπόρεσε να ελέγξει αυτήν την ανοσολογική απάντηση μετά τη μεταμόσχευση.

Το Advagraf χρησιμοποιείται σε ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Advagraf

Μην πάρετε το Advagraf

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην tacrolimus ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Advagraf (βλέπε παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στο σιρόλιμους ή σε οποιοδήποτε μακρολιδικό αντιβιοτικό (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Prograf και το Advagraf περιέχουν και τα δύο τη δραστική ουσία tacrolimus. Παρόλα αυτά το Advagraf λαμβάνεται μία φορά την ημέρα ενώ το Prograf λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα. Αυτό συμβαίνει επειδή τα καψάκια Advagraf επιτρέπουν παρατεταμένη αποδέσμευση (πιο αργή αποδέσμευση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα) της tacrolimus. Το Advagraf και το Prograf δεν είναι εναλλάξιμα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα ακόλουθα ισχύει για εσάς:

- εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω, στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Advagraf».
- εάν έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε διάρροια για περισσότερο από μία ημέρα
- εάν αισθάνεστε έντονο κοιλιακό άλγος που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο
- εάν έχετε μια μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT».

Ο γιατρός σας πιθανόν να προσαρμόσει τη δόση του Advagraf.

Πρέπει να είστε σε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας. Κατά διαστήματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να διεξάγει αιματολογικές, ουρολογικές, καρδιακές, οφθαλμολογικές εξετάσεις, ώστε να ορίσει την κατάλληλη δόση του Advagraf.

Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στον ήλιο και την UV (υπεριώδη) ακτινοβολία για όσο διάστημα παίρνετε Advagraf. Ο λόγος είναι ότι τα ανοσοκατασταλτικά αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Φορέστε κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Advagraf δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Advagraf

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή και τα φαρμακευτικά προϊόντα φυτικής προέλευσης.

Δεν συνιστάται η λήψη Advagraf μαζί με κυκλοσπορίνη (άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευθέντων οργάνων).

Τα επίπεδα συγκέντρωσης του Advagraf στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από άλλα φάρμακα που παίρνετε και τα επίπεδα συγκέντρωσης άλλων φαρμάκων στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από τη λήψη του Advagraf, με αποτέλεσμα να απαιτηθεί διακοπή, αύξηση ή μείωση της δόσης του Advagraf. Συγκεκριμένα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει φάρμακα, όπως:

- αντιμυκητιασικά φάρμακα και αντιβιοτικά, ιδιαίτερα τα καλούμενα μακρολιδικά αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων π.χ. κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ισοαμυκίνη και ριφαμπικίνη
- αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον HIV
- αναστολείς της HCV πρωτεάσης (τελαπρεβίρη, μπόσεπρεβίρη), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ηπατίτιδας C
- φάρμακα για τη θεραπεία του έλκους στομάχου και της παλινδρόμησης οξέων (π.χ. ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη ή σιμετιδίνη)
- αντιεμετικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου (π.χ. μετοκλοπραμίδη)
- σισαπρίδη ή το αντιόξινο υδροξείδιο του μαγνησίου-αλουμινίου, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου στομάχου
- το αντισυλληπτικό χάπι ή άλλες ορμονικές θεραπείες με αιθυνολοιστραδιόλη ή ορμονικές θεραπείες με δαναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιακών προβλημάτων (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη)
- αντιαρρυθμικά φάρμακα (αμιωδαρόνη), που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αρρυθμίας (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός)

- φάρμακα γνωστά ως «στατίνες», που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων
- φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- τα κορτικοστεροειδή πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη, που ανήκουν στην κατηγορία των κορτικοστεροειδών, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονών ή για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. στην απόρριψη μοσχεύματος)
- νεφαζοδόνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (βαλσαμόχορτο) ή εκχυλίσματα από *Schisandra sphenanthera*.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή χρειαστεί να πάρετε ιβουπροφαίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πυρετού, φλεγμονής και πόνου), αμφοτερικίνη Β (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων) ή αντιικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιικών λοιμώξεων, π.χ. ακυκλοβίρη). Αυτά μπορεί να επιδεινώσουν προβλήματα των νεφρών ή του νευρικού συστήματος όταν λαμβάνονται μαζί με το Advagraf.

Ο γιατρός σας πρέπει, επίσης, να ξέρει, εάν παίρνετε συμπληρώματα καλίου ή ορισμένα διουρητικά που χρησιμοποιούνται για την καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση και για νεφρική νόσο (π.χ. αμιλορίδη, τριαμερένη ή σπειρονολακτόνη), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, π.χ. ιβουπροφαίνη) που χρησιμοποιούνται για τον πυρετό, φλεγμονή και πόνο, αντιπηκτικά (αραιωτικά του αίματος) ή από του στόματος φάρμακα για τον διαβήτη, ενόσω παίρνετε Advagraf.

Εάν πρέπει να κάνετε κάποιον εμβολιασμό, παρακαλείσθε να ενημερώσετε προηγουμένως τον γιατρόν σας.

Το Advagraf με τροφή και ποτό

Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ (και ως χυμό) κατά τη θεραπεία με Advagraf, καθώς μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα του στο αίμα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού προτού λάβετε το Advagraf.

Το Advagraf περνά στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό δεν πρέπει να θηλάζετε ενόσω χρησιμοποιείτε το Advagraf.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε ζάλη ή νυστάζετε, ή έχετε πρόβλημα να βλέπετε καθαρά μετά από τη λήψη Advagraf. Οι επιδράσεις αυτές είναι πιο συχνές όταν πίνετε επίσης οινόπνευμα.

Το Advagraf περιέχει λακτόζη και λεκιθίνη (σόγιας)

Το Advagraf περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το μελάνι εκτύπωσης που χρησιμοποιείται στα καψάκια Advagraf περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Εάν είστε αλλεργικός στο φυστίκι ή στη σόγια, συζητήστε με τον γιατρό σας, για να καθορίσετε εάν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Advagraf

Πάντοτε να παίρνετε το Advagraf αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το φάρμακο αυτό πρέπει να συνταγογραφηθεί για εσάς από έναν γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με μεταμόσχευση.

Βεβαιωθείτε ότι σας δίνεται το ίδιο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει tacrolimus κάθε φορά που λαμβάνετε το φάρμακο που σας έχει συνταγογραφηθεί, εκτός και αν ο ειδικός στις μεταμοσχεύσεις

γιατρός σας έχει συμφωνήσει να αλλάξετε σε ένα διαφορετικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει tacrolimus. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Αν η εμφάνιση του φαρμάκου δεν είναι ίδια με τη συνηθισμένη ή οι οδηγίες του δοσολογικού σχήματος έχουν αλλάξει, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό, για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

Η αρχική δόση για την πρόληψη της απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου θα καθοριστεί από τον γιατρό σας, υπολογιζόμενη σύμφωνα με το βάρος του σώματός σας. Οι αρχικές ημερήσιες δόσεις αμέσως μετά τη μεταμόσχευση γενικά κυμαίνονται από

0,10 – 0,30 mg ανά κιλό βάρους σώματος ανά ημέρα

ανάλογα με το μεταμοσχευθέν όργανο. Αυτές οι ίδιες δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και κατά την αντιμετώπιση απόρριψης μοσχεύματος.

Η δόση σας εξαρτάται από τη γενική κατάστασή σας και από το ποια άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα παίρνετε.

Μετά την έναρξη της θεραπείας σας με Advagraf θα πρέπει να πραγματοποιούνται συχνές εξετάσεις αίματος από τον γιατρό σας, για τον καθορισμό της σωστής δόσης. Μετά, θα απαιτηθούν από τον γιατρό σας τακτικές εξετάσεις αίματος για τον καθορισμό της σωστής δόσης και την προσαρμογή της δόσης κατά διαστήματα. Μόλις η κατάσταση σας σταθεροποιηθεί, ο γιατρός θα μειώσει, συνήθως τη δόση Advagraf που πρέπει να παίρνετε. Ο γιατρός θα σας πει πόσα ακριβώς καψάκια να παίρνετε.

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Advagraf καθημερινά για όσο διάστημα χρειάζεστε ανοσοκαταστολή για την αποφυγή απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Θα πρέπει να διατηρείτε τακτική επαφή με τον γιατρό σας.

Το Advagraf λαμβάνεται από το στόμα μία φορά ημερησίως το πρωί. Πάρτε το Advagraf με άδειο στομάχι ή 2 με 3 ώρες μετά από ένα γεύμα. Περιμένετε τουλάχιστον 1 ώρα μέχρι το επόμενο γεύμα. Πάρτε τα καψάκια αμέσως μετά την αφαίρεσή τους από τη συσκευασία κυψέλης. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται **ολόκληρα** με ένα ποτήρι νερό. Μην καταπιείτε το αποξηραντικό που περιέχεται στο περιτύλιγμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Advagraf από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Advagraf, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου σε εσάς νοσοκομείου αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Advagraf

Εάν ξεχάσατε να πάρετε τα καψάκια Advagraf το πρωί, πάρετέ τα όσο το δυνατόν συντομότερα την ίδια μέρα. Μην πάρετε διπλή δόση το επόμενο πρωί.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Advagraf

Η διακοπή της θεραπείας με Advagraf μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Μην σταματήσετε τη θεραπεία, εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Advagraf μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Advagraf μειώνει το μηχανισμό ανοσίας του σώματός σας (ανοσοποιητικό σύστημα), ο οποίος δε θα είναι πλέον το ίδιο αποτελεσματικός στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Επομένως, είναι πιθανό να είστε πιο επιρρεπής σε λοιμώξεις, για όσο διάστημα λαμβάνετε το Advagraf.

Ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Έχουν αναφερθεί καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι μετά από θεραπεία με Advagraf.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (μιας πολύ σοβαρής μείωσης του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων), ακοκκιοκυττάρωσης (σοβαρά μειωμένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων) και αιμολυτικής αναιμίας (μειωμένου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων που οφείλεται σε μη φυσιολογική καταστροφή).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς):

- Αύξηση του σακχάρου στο αίμα, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση καλίου στο αίμα
- Δυσκολία στον ύπνο
- Τρόμος, πονοκέφαλος
- Αυξημένη πίεση αίματος
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
- Διάρροια, ναυτία
- Νεφρικά προβλήματα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς):

- Μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (αιμοπεταλίων, ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων), αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, μεταβολές του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος)
- Μείωση του μαγνησίου, του φωσφόρου, του καλίου, του ασβεστίου ή του νατρίου στο αίμα, υπερφόρτωση υγρών, αύξηση του ουρικού οξέος ή των λιπιδίων στο αίμα, μειωμένη όρεξη, αυξημένη οξύτητα του αίματος, άλλες μεταβολές στα άλατα του αίματος (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος)
- Συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αλλαγές στη διάθεση, εφιάλτης, ψευδαίσθηση, ψυχικές διαταραχές
- Επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές της συνείδησης, μυρμηκίαση και αιμωδία (μερικές φορές με πόνο) στα χέρια και στα πόδια, ζάλη, μειωμένη ικανότητα γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος
- Θόλωση της όρασης, αυξημένη ευαισθησία στο φως, διαταραχές των οφθαλμών
- Εμβοή στα αυτιά
- Μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία της καρδιάς, ταχύτερος καρδιακός κτύπος
- Αιμορραγία, μερική ή ολική απόφραξη αιμοφόρων αγγείων, μειωμένη αρτηριακή πίεση
- Δύσπνοια, διαταραχές των αναπνευστικών ιστών του πνεύμονα, συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα, φλεγμονή του φάρυγγα, βήχας, συμπτώματα όπως εκείνα της γρίπης
- Στομαχικά προβλήματα όπως φλεγμονή ή έλκος που προκαλεί κοιλιακό πόνο ή διάρροια, αιμορραγία στο στομάχι, φλεγμονή ή έλκος στο στόμα, συλλογή υγρού στην κοιλιά, έμετος, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, εντερικά αέρια, φούσκωμα, χαλαρά κόπρανα,
- Διαταραχές του χοληφόρου πόρου, κιτρίνισμα του δέρματος λόγω ηπατικών προβλημάτων, βλάβη στους ιστούς του ήπατος και φλεγμονή του ήπατος
- Κνησμός, εξάνθημα, απώλεια μαλλιών, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
- Πόνος στις αρθρώσεις, στα άκρα, στην πλάτη και στα πόδια, μυϊκοί σπασμοί
- Ανεπαρκής λειτουργία των νεφρών, μειωμένη παραγωγή ούρων, μειωμένη ή επώδυνη ούρηση
- Γενική αδυναμία, πυρετός, συλλογή υγρού στον οργανισμό σας, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας, αύξηση του βάρους, διαταραχές της αίσθησης της θερμοκρασίας
- Ανεπαρκής λειτουργία του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς):

- Αλλαγές στην πήξη του αίματος, μείωση του αριθμού όλων των τύπων κυττάρων του αίματος (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος)
- Αφυδάτωση, ανικανότητα ούρησης
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος: μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών ή σακχάρου στο αίμα, αυξημένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων στο αίμα, αύξηση του ενζύμου γαλακτική αφυδρογονάση
- Κώμα, αιμορραγία στον εγκέφαλο, εγκεφαλικό επεισόδιο, παράλυση, εγκεφαλική διαταραχή, ανωμαλίες του λόγου και της γλώσσας, προβλήματα μνήμης
- Θολερότητα του φακού του οφθαλμού, μειωμένη ακοή
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, παύση του καρδιακού παλμού, μειωμένη απόδοση της καρδιάς, διαταραχή του μυοκαρδίου, υπερτροφία μυοκαρδίου, εντονότερος καρδιακός κτύπος, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και σφυγμός
- Θρόμβος αίματος σε φλέβα ενός άκρου, καταπληξία
- Δυσκολίες στην αναπνοή, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα
- Απόφραξη του εντέρου, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αμυλάση στο αίμα, παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στο φάρυγγα, καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
- Φλεγμονή του δέρματος, αίσθημα καύσου στο φως του ήλιου
- Διαταραχές των αρθρώσεων
- Επώδυνη εμμηνορρυσία και μη φυσιολογική αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση
- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη και στο κρύο, αίσθημα πίεσης στο θώρακά σας, αίσθηση εκνευρισμού ή μη φυσιολογική αίσθηση, απώλεια βάρους

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς):

- Μικρές αιμορραγίες στο δέρμα λόγω θρόμβων αίματος
- Αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία
- Τύφλωση, κώφωση
- Συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά
- Οξεία δύσπνοια
- Δημιουργία κύστης στο πάγκρεας
- Προβλήματα με τη ροή του αίματος στο ήπαρ
- Σοβαρή νόσος με σχηματισμό φυσαλίδων στο δέρμα, στόμα, μάτια και γεννητικά όργανα, αυξημένη τριχοφυΐα
- Δίψα, πτώση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς):

- Μυϊκή αδυναμία
- Μη φυσιολογική καρδιακή τομογραφία
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Πόνος κατά την ούρηση με αίμα στα ούρα
- Αύξηση λιπώδους ιστού

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Advagraf

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Advagraf μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Advagraf

- Η δραστική ουσία είναι η tacrolimus.
Κάθε καψάκιο Advagraf 0,5 mg περιέχει 0,5 mg της tacrolimus (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο Advagraf 1 mg περιέχει 1 mg της tacrolimus (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο Advagraf 3 mg περιέχει 3 mg της tacrolimus (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο Advagraf 5 mg περιέχει 5 mg της tacrolimus (ως μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: Υπρομελλόζη, αιθυλοκυτταρίνη, λακτόζη, μαγνήσιο στεατικό.
Κέλυφος καψακίου: Τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172), λαυριλοθειικό νάτριο, ζελατίνη.
Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας, λεκιθίνη (σόγιας), σιμεθικόνη, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.

Εμφάνιση του Advagraf και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Advagraf 0,5 mg είναι σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «0.5 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο ανοιχτό κίτρινο καπάκι του καψακίου και το «★ 647» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

Το Advagraf 0,5 mg παρέχεται σε κυψέλες ή διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης που περιέχουν 10 καψάκια, μέσα σε ένα προστατευτικό περιτύλιγμα αλουμινίου, που περιέχει ξηραντικό. Είναι διαθέσιμες συσκευασίες των 30, 50 και 100 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες και συσκευασίες των 30×1, 50×1 και 100×1 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Advagraf του 1 mg είναι σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «1 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο λευκό καπάκι του καψακίου και το «★ 677» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

Το Advagraf 1 mg παρέχεται σε κυψέλες ή διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης που περιέχουν 10 καψάκια μέσα σε ένα προστατευτικό περιτύλιγμα αλουμινίου που περιέχει ξηραντικό. Είναι διαθέσιμες συσκευασίες των 30, 50, 60 και 100 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες και συσκευασίες των 30×1, 50×1, 60×1 και 100×1 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Advagraf του 3 mg είναι σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «3 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο πορτοκαλί καπάκι του καψακίου και το «★ 637» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη.

Το Advagraf 3 mg παρέχεται σε κυψέλες ή διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης που περιέχουν 10 καψάκια μέσα σε ένα προστατευτικό περιτύλιγμα αλουμινίου που περιέχει ξηραντικό. Είναι διαθέσιμες συσκευασίες των 30, 50 και 100 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες και συσκευασίες των 30×1, 50×1 και 100×1 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Advagraf των 5 mg είναι σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «5 mg» τυπωμένο με κόκκινο χρώμα στο γκριζωπό κόκκινο καπάκι του καψακίου και το «★ 687» στο πορτοκαλί σώμα του καψακίου, το οποίο περιέχει άσπρη σκόνη. Το Advagraf 5 mg παρέχεται σε κυψέλες ή διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης που περιέχουν 10 καψάκια μέσα σε ένα προστατευτικό περιτύλιγμα αλουμινίου που περιέχει ξηραντικό. Είναι διαθέσιμες συσκευασίες των 30, 50 και 100 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κυψέλες και συσκευασίες των 30×1, 50×1 και 100×1 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Ολλανδία

Παρασκευαστής:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UABTel: +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd
Tel: +356 2144 7184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Biocodex OÜTel.: +372 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 87726681

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.