

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð
Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

2. INNIHALDSLÝSING

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 0,5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 51,09 mg laktósa.
Prentblekið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur vott af sojalesitíni (0,48% af heildarsamsetningu prentbleks).

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 102,17 mg laktósa.
Prentblekið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur vott af sojalesitíni (0,48% af heildarsamsetningu prentbleks).

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 3 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 306,52 mg laktósa.
Prentblekið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur vott af sojalesitíni (0,48% af heildarsamsetningu prentbleks).

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:
Hvert hylki inniheldur 510,9 mg laktósa.
Prentblekið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur vott af sojalesitíni (0,48% af heildarsamsetningu prentbleks).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðahylki, hart.

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „0,5 mg“ áprentað í rauðum lit á ljósgula hylkislokið og „★ 647“ á appelsínugula hylkisbotninn, sem inniheldur hvítt duft.

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „1 mg“ áprentað í rauðum lit á hvíta hylkislokið og „★ 677“ á appelsínugula hylkisbotninn, sem inniheldur hvítt duft.

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „3 mg“ áprentað í rauðum lit á appelsínugula hylkislokið og „★ 637“ á appelsínugula hylkisbotninn, sem inniheldur hvítt duft.

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „5 mg“ áprentað í rauðum lit á rauðgráa hylkislokið og „★ 687“ á appelsínugula hylkisbotninn, sem inniheldur hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn líffærahöfnun við ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum nýrna- og lifrarþegum.

Meðferð gegn höfnun eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki svara meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Advagraf er lyfjaform með takrólímus til inntöku einu sinni á sólarhring. Meðferð með Advagraf krefst nákvæms eftirlits af hálfu starfsfólks með viðeigandi þekkingu og búnað. Aðeins læknar með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og meðferð líffæraþega skulu ávísa þessu lyfi og gera breytingar á ónæmisbælandi meðferð.

Að skipta úr skjótvirku- eða forðalyfjaformi af takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits, er hættulegt. Það getur leitt til höfnunar ígrædds líffæris eða aukinnar tíðni aukaverkana, meðal annars of lítillar eða of mikillar ónæmisbælingar vegna klínísks mikilvægs munar á altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus af viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta lyfjaformi eða meðferð nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Eftir að skipt hefur verið yfir á hvaða annað lyfjaform sem er, verður að fylgjast náið með meðferðinni og aðlaga skammta til að tryggja að altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus sé viðhaldið.

Skammtar

Ráðlagðir upphafsskammtar, sem tilteknir eru hér fyrir neðan, eru eingöngu ætlaðir til leiðbeiningar. Advagraf er venjulega gefið samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum fljótlega eftir aðgerð (initial post-operative period). Skammtur getur verið mismunandi eftir því hvaða meðferðaráætlun er valin til ónæmisbælingar. Skammta Advagraf skal aðallega byggja á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með aðstoð blóðþéttnimælinga (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lyfjameðferð“). Ef klínísk einkenni höfnunar eru greinileg ætti að íhuga breytingu á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Hjá nýrna- og lifrarþegum sem voru að gangast í fyrsta sinn undir ígræðslu (*de novo*) var AUC_{0-24} fyrir takrólímus vegna Advagraf á 1. degi 30% lægra en vegna samsvarandi skammta af hylkjum með hraða losun (Prograf), en 50% lægra hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu. Á 4. degi er altæk (systemic) útsetning, mæld sem lágbéttni, svipuð fyrir bæði lyfjaformin hjá bæði nýrna- og lifrarþegum. Mælt er með nákvæmu og tíðu eftirliti með lágbéttni takrólímus á fyrstu tveimur vikum eftir ígræðslu við notkun Advagraf, til að tryggja nægilega útsetningu fyrir lyfinu strax eftir ígræðslu (immediate post-transplant period). Þar sem takrólímus er efni með litla úthreinsun getur skammtaaðlögun Advagraf tekið nokkra daga, áður en jafnvægi er náð.

Til að bæla höfnun við ígræðslu þarf að viðhalda ónæmisbælingu; þar af leiðandi er ekki hægt að setja nein mörk á lengd meðferðar með inntöku.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra

Meðferð með Advagraf skal hefja með 0,20 - 0,30 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur.

Skammtar Advagraf eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð sem byggir á Advagraf

einu sér. Breytt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar

Meðferð með Advagraf skal hefja með 0,10 - 0,20 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf um það bil 12-18 klst. eftir að aðgerð lýkur. Skammtar Advagraf eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð með Advagraf einu sér. Bætt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Skipti úr notkun Prograf í Advagraf

Hjá ósamgena líffæraþegum, sem hafa tekið Prograf hylki tvisvar sinnum á sólarhring og þurfa að skipta yfir í Advagraf sem tekið er einu sinni á sólarhring, skulu skiptin byggja á 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringskömmtum. Advagraf á að gefa að morgni.

Hjá stöðugum sjúklingum sem skiptu úr Prograf hylkjum (tvisvar sinnum á sólarhring) í Advagraf (einu sinni á sólarhring) á grundvelli 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringskammta, var altæk (systemic) útsetning fyrir takrólímus (AUC_{0-24}) um 10% minni fyrir Advagraf en Prograf. Hlutfall milli lágbéttni takrólímus (C_{24}) og altækra (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað fyrir Advagraf og fyrir Prograf. Þegar skipt er úr Prograf hylkjum í Advagraf á að mæla lágbéttni takrólímus áður en skiptin fara fram og innan tveggja vikna eftir skiptin. Eftir skiptin á að mæla lágbéttni takrólímus og aðlaga skammta ef nauðsynlegt er, til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið. Breyta skal kömmtum til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið.

Skipti úr ciklósporíni í takrólímus

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar eru látin skipta úr meðferð er byggir á ciklósporíni í meðferð er byggir á takrólímus (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki er mælt með samsettri lyfjagjöf ciklósporíns og takrólímus. Hefja skal meðferð með Advagraf að undangengnu mati á þéttni ciklósporíns í blóði og klínísku ástandi sjúklings. Fresta skal lyfjagjöf ef um er að ræða háa þéttni ciklósporíns í blóði. Almennu hefur meðferð með takrólímus verið hafin 12 - 24 klst. eftir að meðferð með ciklósporíni er hætt. Fylgjast skal áfram með þéttni ciklósporíns í blóði eftir skiptin, þar sem úthreinsun ciklósporíns gæti orðið fyrir áhrifum.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris

Stækkun skammta takrólímus, stuðningsmeðferð með barksterum og stuttum meðferðarlotum með ein/fjölkónamótefnum hefur verið beitt við meðferð höfnunareinkenna. Komi fram merki um eiturverkun, t.d. miklar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), getur þurft að minnka skammt Advagraf.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarígræðslu

Við skipti úr öðru ónæmisbælandi lyfi í Advagraf, sem tekið er einu sinni á sólarhring, skal hefja meðferð með ráðlögðum upphafsskammti til inntöku, annars vegar við nýrnaígræðslu og hins vegar við lifrarígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð við höfnun.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir hjartaígræðslu

Hjá fullorðnum sjúklingum, sem skipta yfir í Advagraf, skal gefa upphafsskammt til inntöku, 0,15 mg/kg/sólarhring einu sinni á sólarhring, að morgni.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir aðrar ósamgena líffæraígræðslur

Enda þótt engin klínísk reynsla sé af notkun Advagraf hjá sjúklingum eftir lungna-, bris- og garnaígræðslu hefur Prograf verið notað í 0,10 til 0,15 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku hjá sjúklingum eftir lungnaígræðslu, hjá sjúklingum eftir brisígræðslu í 0,2 mg/kg/sólarhring upphafsskammti og eftir garnaígræðslu í 0,3 mg/kg/sólarhring upphafsskammti.

Eftirlit með lyfjameðferð

Skömmun skal fyrst og fremst byggð á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með aðstoð mælinga á lágbéttni takrólímus í heilblóði.

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmtun eru nokkur ónæmispróf fánleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttigildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum. Samband milli lágþéttni (C₂₄) takrólímus og altækrar (systemic) útsetningar (AUC₀₋₂₄) er svipað milli lyfjaformanna tveggja, Advagraf og Prograf.

Fylgjast skal með lágþéttni takrólímus í blóði á tímabilinu eftir ígræðsluna. Ákvarða skal lágþéttni takrólímus um það bil 24 klst. eftir inntöku Advagraf, rétt fyrir næsta skammt. Ráðlagt er að gera tíðar mælingar á lágþéttni á fyrstu tveimur vikunum eftir ígræðslu og síðan með reglulegu millibili meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Einnig á að fylgjast náið með lágþéttni takrólímus í blóði eftir skipti úr Prograf í Advagraf, breytingar á skömmtum, breytingar á ónæmisbælandi meðferð og samhliða gjöf lyfja sem geta breytt þéttni takrólímus í heilblóði (sjá kafla 4.5). Tíðni blóðþéttnimælinga skal byggja á klínískri þörf. Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun geta liðið nokkrir dagar áður en því jafnvægi, sem stefnt er að í meðferð með Advagraf, er náð.

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til að árangur geti náðst við meðferð meirihluta sjúklunga ef lágþéttni takrólímus í blóði er haldið undir 20 ng/ml. Nauðsynlegt er að hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins við mat á þéttni í heilblóði.

Í klínískri meðferð hefur lágþéttni í heilblóði almennt verið á bilinu 5 - 20 ng/ml hjá lifrarþegum og 10 - 20 ng/ml hjá nýrna- og hjartaþegum stuttu eftir aðgerð. Meðan á viðhaldsmeðferð stendur hefur þéttni í blóði almennt verið á bilinu 5 - 15 ng/ml hjá lifrar-, nýrna- og hjartaþegum.

Sérstakir sjúklindahópar

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklungum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, til að halda lágþéttni takrólímus í blóði innan ráðlagðra viðmiðunarmarka.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem lyfjahvörf takrólímus eru ekki háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er skammtaaðlögun óþörf. Hins vegar er nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt (þ.m.t. reglulegar mælingar á þéttni kreatíníns í sermi, útreikningur á kreatínínúthreinsun og eftirlit með þvagútskilnaði) vegna þess að takrólímus getur haft eiturverkun á nýru.

Kynstofn

Samanborið við menn af hvítum kynstofni, geta menn af svörtum kynstofni þurft stærri skammta af takrólímus til að ná svipaðri lágþéttni.

Kyn

Engar vísbendingar eru um að karlar og konur þurfi mismunandi skammta til að ná svipaðri lágþéttni.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir nú sem stendur sem benda til að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Advagraf hjá börnum yngri en 18 ára.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi, en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta.

Aðferð við lyfjagjöf

Advagraf er takrólímus lyfjaform til inntöku einu sinni á sólarhring. Ráðlagt er að gefa sólarhringsskammtinn af Advagraf til inntöku einu sinni á sólarhring, að morgni. Advagraf hörð forðahylki skal taka strax og þau hafa verið tekin úr þynnunni. Benda skal sjúklungum á að gleypa ekki þurrkefnið. Hylkin á að gleypa í **heilu** lagi með vökva (helst vatni). Advagraf á almennt að gefa á fastandi maga eða að minnsta kosti 1 klst. fyrir eða 2 til 3 klst. eftir máltíð, til að ná hámarksfrásogi (sjá kafla 5.2). Morgunskammt, sem gleymst hefur, á að taka eins fljótt og hægt er sama dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt næsta morgun.

Hjá sjúklingum, sem ekki geta tekið inn lyf strax eftir aðgerð, er hægt að hefja meðferð með takrólímus í bláæð (Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Prograf 5 mg/ml innrennslisþykki, lausn) með skammti sem er um 1/5 af ráðlögðum skammti til inntöku fyrir viðkomandi ábendingu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form eða forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Þetta hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnunar ígrædds líffæris eða annarra aukaverkana sem geta verið afleiðing af of lítilli eða of mikilli útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta um lyfjaform eða meðferðaráætlun nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ekki er mælt með notkun Advagraf hjá börnum yngri en 18 ára vegna takmarkaðra gagna um öryggi og/eða verkun.

Klínískar upplýsingar eru enn ekki fyrirliggjandi um forðalyfjaformið Advagraf, varðandi meðferð við höfnun, eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru ónæmir fyrir annarri ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Klínískar upplýsingar eru ekki enn fyrirliggjandi um Advagraf, varðandi fyrirbyggjandi meðferð við höfnun eftir ígræðslu hjá fullorðnum hjartabægum sem fara í ósamgena ígræðslu.

Fyrst eftir ígræðsluna skal fylgjast reglulega með eftirtöldum breytum: blóðþrýstingi, hjartalínuriti, ástandi tauga og sjónar, fastandi blóðsykri, söltum (einkum kalíum), prófum á starfsemi lifrar og nýrna, breytum í blóði, storkugildum og plasmapróteingildum. Ef klínískt marktækar breytingar koma fram skal íhuga breytingar á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Þegar efni sem geta haft milliverkanir (sjá kafla 4.5), sérstaklega öflugir hemlar CYP3A4 (t.d. telaprevír, boceprevír, ritónavír, ketókonazól, vorikónazól, ítrakónasól, telitrómýsín eða claritrómýsín) eða örvar CYP3A4 (t.d. rífampicín, rífabútín), eru notuð samhliða takrólímus, skal fylgjast með þéttni takrólímus í blóði til að aðlaga takrólímusskammta eins og þarf til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus.

Varast skal notkun náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (*St. John's Wort*, *Hypericum perforatum*) og annarra náttúrulyfja samhliða notkun Advagraf, vegna hættu á milliverkunum sem leiða annaðhvort til þess að blóðþéttni takrólímus lækkar og klínísk áhrif takrólímus minnka eða blóðþéttni takrólímus hækkar og hætta verður á eiturverkunum af völdum takrólímus (sjá kafla 4.5).

Varast skal samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa notað ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun takrólímus og ákveðinna lyfja sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru eða taugar getur aukið hættuna á þessum áhrifum (sjá kafla 4.5).

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Sjúkdómar í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus. Þar sem rof í meltingarvegi er læknisfræðilega þýðingarmikil aukaverkun sem getur orðið lífshættuleg eða leitt til alvarlegs ástands, skal tafarlaust íhuga viðeigandi meðferð þegar grunur um einkenni slíks vaknar.

Þar sem blóðgildi takrólímus geta breyst marktækt við niðurgang er mælt með viðbótarmælingum á þéttni takrólímus á meðan sjúklingur er með niðurgang.

Hjartasjúkdómar

Þykkun slegis (ventricular hypertrophy) eða þykkun í sleglaskilum (septum hypertrophy), sem tilkynnt var um sem hjartavöðvakvilla, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Prograf og geta einnig komið fram við notkun Advagraf. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágbéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klíniska ástandi voru fyrirbyggjandi hjartasjúkdómur, notkun barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi, sýkingar, vökvaupsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum sem eru í mikilli hættu og fá verulega ónæmisbælingu, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9-12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga minnkun skammta af Advagraf eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi. Takrólímus getur lengt QT-bilið og getur valdið „*Torsades de Pointes*“. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þ.m.t. sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, hjartabilun, hægsláttartruflanir og óeðlileg gildi blóðsalta. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt eða áunnið heilkenni langs QT-bils eða sjúklingum sem eru á lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bils, ójafnvægi á blóðsöltum eða auka útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.5).

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun, sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV), hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus (sjá kafla 4.8). Samsetningar með ónæmisbælandi lyfjum, svo sem and-eitilfrumumótefnum (antilymphocytic antibodies) (t.d. basiliximab, daclizumab), sem gefin eru samhliða auka hættu á kvillum vegna EBV-tengdrar eitilfrumnafjölgunar. Tilkynnt hefur verið um að EBV-veiruhjúpsmótefnakaneikvæðir (VCA-negative) sjúklingar séu í aukinni hættu á að fá kvilla vegna eitilfrumnafjölgunar. Því skal ganga úr skugga um EBV-VCA í sermi hjá þessum sjúklingahópi áður en meðferð með Advagraf er hafin. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að fylgjast náið með EBV-PCR. Jákvætt EBV-PCR getur haldist í marga mánuði og það er í sjálfu sér ekki vísbending um sjúkdóm með fjölgun eitilfrumna eða eitlaæxli.

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur ónæmisbælandi lyf skal útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi takmörkuð með hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum sólvarnarstuðli vegna hugsanlegrar hættu á illkynja húðbreytingum.

Tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Advagraf, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdýra). Meðal þess sem upp getur komið eru BK veirutengdur nýrnasjúkdómur (nephropathy) og JC veirutengd ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands sem lækna ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímus hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni. Ef sjúklingar sem taka takrólímus fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu

(t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímus til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Rauðkornskímfrumnafæð (Pure Red Cell Aplasia (PRCA))

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímusi. Allir sjúklingarnir greindu frá áhættuþáttum fyrir PRCA eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, undirliggjandi sjúkdómi eða samhliða notkun lyfja sem tengjast PRCA.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni og sjúklingum í aukinni hættu á ónæmi (t.d. endurtekin ígræðsla, vísbendingar um hvarfgjörn mótefni (panel reactive antibodies, (PRA))).

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Advagraf hylki innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar skulu ekki nota lyfið.

Prentblekið sem notað er til að merkja Advagraf hylkið inniheldur sojalecítín. Því skal veita kosti notkunar Advagraf á móti hættu á og alvarleika ofnæmis hjá þeim sjúklingum sem eru með ofnæmi fyrir hnetum eða soja.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun efna sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði, sem og QT-lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum, þegar efni sem geta breytt umbroti fyrir tilstilli CYP3A4 eða hafa önnur áhrif á þéttni takrólímus í blóði eru notuð samhliða og gera hlé á meðferðinni eða breyta takrólímus skömmtum eftir því sem við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4).

CYP3A4 hemlar sem geta hugsanlega hækkað þéttni takrólímus í blóði

Við klíniska notkun hefur komið í ljós að eftirtalin efni hækka þéttni takrólímus í blóði:

Öflugar milliverkanir hafa komið í ljós við notkun sveppalyfja svo sem ketókónazóls, flúkónazóls, ítrakónazóls og vorikónazóls, makrólíð sýklalyfsins eryþrómycíns, HIV próteasa hemla (t.d. ritónavírs, nelfinavírs, saquinavírs) eða HCV próteasa hemla (t.d. teaprevírs, boceprevírs). Við samtímis notkun þessara efna getur þurft að minnka skammta takrólímus hjá nærri öllum sjúklingum.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkan á blóðþéttni sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbroti í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Vægari milliverkanir hafa komið fram við notkun klótrímazóls, klaritrómycíns, jósamýcíns, nífedipíns, nícardipíns, diltíazems, verapamíls, amíódarón, danazóls, etínýlestradíóls, ómeprazóls, nefazódons og náttúrulyfja (kínversk) sem innihalda útdrátt úr *Schisandra sphenanthera*.

Eftirtalin efni hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus *in vitro*:

brómókrítín, kortisón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mefenýtóín, míkónazól, mídazólám, nilvadipín, noretindrón, kínidín, tamoxifen, (tríacetyl) óleandómýcín.

Greint hefur verið frá því að greipaldinsafi hækki þéttni takrólímus í blóði og því skal forðast neyslu hans.

Lansoprazól og ciclosporín geta hugsanlega hamlað CYP3A4-miðluðu umbroti takrólímus og þar með hækkað þéttni takrólímus í heilblóði.

Aðrar milliverkanir sem geta hugsanlega hækkað þéttni takrólímus í blóði

Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku). Aðrar hugsanlegar milliverkanir sem geta aukið altæka (systemic) útsetningu fyrir takrólímus eru meðal annars vegna lyfja sem hraða magatæmingu (svo sem metóclópramíðs og cisapríðs), címetidíns og magnesíum-ál-hýdroxíðs.

CYP3A4 örvar sem geta hugsanlega lækkað þéttni takrólímus í blóði

Klínískt hafa eftirtalin efni reynst lækka þéttni takrólímus í blóði:

Öflugar milliverkanir hafa komið fram við notkun rífampicíns, fenýtíóns, jóhannesarjurtar (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), sem geta krafist hækkaðra takrólímus skammta hjá næstum öllum sjúklingum. Greint hefur verið frá milliverkunum, sem hafa verulega klíníska þýðingu, við notkun fenóbarbitals. Viðhaldsskammtar barkstera hafa reynst lækka þéttni takrólímus í blóði.

Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni, sem notaðir eru sem meðferð við bráðahöfnun, geta hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði.

Carbamazepín, metamízól og ísóníazíd geta lækkað þéttni takrólímus.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

Takrólímus er þekktur CYP3A4 hemill; lyfjahvörf lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 geta því orðið fyrir áhrifum við samhliða notkun takrólímus.

Helmingunartími ciklósporíns lengist við samhliða notkun takrólímus. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Af þessum ástæðum er samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus ekki ráðlögð og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa fengið ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtóíns í blóði.

Þar sem takrólímus getur dregið úr úthreinsun getnaðarvarnarlyfja er innihalda hormón og leitt til aukinnar útsetningar fyrir hormónum, skal gæta sérstakrar varúðar við val á getnaðarvörn.

Takmörkuð þekking er fyrir hendi um milliverkanir milli takrólímus og statína. Klínískar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf statína séu að mestu óbreytt við notkun samhliða takrólímus.

Í dýratilraunum hefur verið sýnt fram á að takrólímus geti hugsanlega dregið úr úthreinsun og lengt helmingunartíma fentóbarbitals og antipýríns.

Aðrar milliverkanir sem leiða til skaðlegra áhrifa

Samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru eða taugar getur aukið þessi áhrif (t.d. amínóglýcósíð, gýrasahemlar, vankómýcín, súlfametoxazól/trímetóprím, bólgueyðandi gigtarlyf, ganciklovír eða aciklovír).

Aukin eituráhrif á nýru hafa komið fram við notkun amfótericíns B og íbúprófens samhliða takrólímus.

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst hárrí kalíumbéttni, eða aukið háa kalíumbéttni sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amílóríðs, tríamterens eða spírónólaktóns) (sjá kafla 4.4).

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Gögn um menn sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Takmarkaðar upplýsingar um líffæraþega benda ekki til aukinnar hættu á aukaverkunum á framgang og lok meðgöngu við meðferð með takrólímus í samanburði við önnur ónæmisbælandi lyf. Hins vegar hefur verið greint frá tilvikum fósturláts. Enn liggja ekki fyrir nein önnur faraldsfræðileg gögn sem máli skipta. Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé

með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru). Hætta er á fæðingu fyrir tímann (<37 vikur) (tíðni 66 af 123 fæðingum, þ.e. 53,7%; hins vegar sýndu gögn að meirihluti nýburanna var í eðlilegri fæðingarþyngd miðað við getnaðaraldur), sem og blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (tíðni 8 af 111 nýburum, þ.e. 7,2%) sem hins vegar gengur sjálfkrafa til baka.

Takrólímus veldur eiturvekunum á fósturvísa og fóstur hjá rottum og kanínum, við skammta sem valda eiturvekunum hjá móður (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Gögn um menn sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólki. Þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á nýbura skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan þær nota Advagraf.

Frjósemi

Neikvæð áhrif takrólímus á frjósemi karldýra, þ.e. færri sæðisfrumur og minni hreyfigeta, sást hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Takrólímus getur valdið truflunum á sjón og taugakerfi. Þessi áhrif geta aukist ef takrólímus er notað samhliða áfengi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif takrólímus (Advagraf) á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Oft er erfitt að greina aukaverkanamynstur af völdum ónæmisbælandi lyfja vegna undirliggjandi sjúkdóms og samhliða notkunar margra lyfja.

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið greint frá (koma fyrir hjá > 10% sjúklinga) eru skjálfti, skert nýrnastarfsemi, blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun, sýkingar, háþrýstingur og svefnleysi.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Eins og þekkt er varðandi önnur öflug ónæmisbælandi lyf er sjúklingum sem fá takrólímus hættara við sýkingum (veiru, bakteríu, sveppa og frumdyra). Sýkingar sem fyrir eru geta versnað. Bæði almennar og staðbundnar sýkingar geta komið fyrir.

Greint hefur verið frá BK veirutengdum nýrnasjúkdómi sem og JC veirutengdri ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum þar á meðal Advagraf.

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind

Sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóma. Greint hefur verið frá góðkynja og einnig illkynja æxlum, þ.m.t. EBV tengdum sjúkdómum með eitilfrumnafjölgun og illkynja húðsjúkdómum, í tengslum við meðferð með takrólímus.

Blóð og eitlar

Algengar: Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun

Sjaldgæfar: Storkukvilli, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa

Mjög sjaldgæfar: segamyndunarblóðflagnafæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próþrombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)
Tíðni ekki þekkt: rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahráp, rauðalosblóðleysi

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá takrólímus (sjá kafla 4.4).

Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar: Ofhæring

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: Sykursýki, blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun
Algengar: Efnaskiptablóðsýring, önnur frávik í saltbúskap, blóðnatríumlækkun, ofvökvun (fluid overload), aukning á þvagsýru í blóði, blóðmagnesíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði, blóðfituhækkun, hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfosfatlækkun
Sjaldgæfar: Ofþornun, blóðsykurslækkun, of lítið prótein í blóði, blóðfosfathækkun

Geðræn vandamál

Mjög algengar: Svefnleysi
Algengar: Rugl og vistarfirring, þunglyndi, kvíðaeinkenni, ofskynjanir, geðtruflanir, geðlægð, skaptruflanir, martröð
Sjaldgæfar: Geðrof (psychotic disorder)

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur, skjálfti
Algengar: Krampar vegna sjúkdóma í taugakerfi, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skyntruflanir, skriftruflanir
Sjaldgæfar: Heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilablóðfall, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi
Mjög sjaldgæfar: Ofstæling (hypertonia)
Koma örsjaldan fyrir: Vöðvaslen

Augu

Algengar: Augnkvilli, þokusýn, ljósfælmi
Sjaldgæfar: Drer
Mjög sjaldgæfar: Blinda

Eyru og völnarhús

Algengar: Suð fyrir eyrum
Sjaldgæfar: Væg heyrnarskerðing (hypacusis)
Mjög sjaldgæfar: Skyntaugaheyrnarleysi
Koma örsjaldan fyrir: Heyrnardeyfa

Hjarta

Algengar: Blóðþurrðarsjúkdómar í kransæðum, hraðtaktur
Sjaldgæfar: Hjartabilun, takttruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegilstakttruflanir, hjartavöðvasjúkdómar, þykkun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot
Mjög sjaldgæfar: Vökvasöfnun í gollurshúsi
Koma örsjaldan fyrir: *Torsades de Pointes*

Æðar

Mjög algengar: Háþrýstingur

Algengar: Segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar
Sjaldgæfar: Segamyndun í djúpbláeðum útlíma, lost, fleygdrep

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Sjúkdómar í lungnavef (parenchymal lung disorders), mæði, vökvi í brjóstholi (pleural effusion), hósti, kokbólga, nefstífla og bólga
Sjaldgæfar: Öndunarbílun, öndunarfærakvillar, astmi
Mjög sjaldgæfar: Brátt andnaðarheilkenni

Meltingarfæri

Mjög algengar: Niðurgangur, ógleði
Algengar: Einkenni frá meltingarvegi, uppköst, verkir í meltingarvegi og kvið, bólgusjúkdómar í meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, sármyndun eða rof í meltingarvegi, skinholsvökvi, munnbólga og sáramyndun, hægðatregða, einkenni um meltingartruflanir, vindgangur, uppþemba og þan, linar hægðir
Sjaldgæfar: Bráð og langvarandi brisbólga, garnalömun, bakflæðissjúkdómur, skert magatæming
Mjög sjaldgæfar: Sýndarblaðra í brisi, væg garnalömun (subileus)

Lifur og gall

Algengar: Gallgangakvillar, skemmdir á lifrarfrumum og lifrabólga, gallteppa og gula
Mjög sjaldgæfar: Lifrarsjúkdómur vegna bláæðastíflu, segamyndun í lifrarslagæð
Koma örsjaldan fyrir: Lifrabílun

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, kláði, skalli, þrymlabólur, aukin svitamyndun
Sjaldgæfar: Húðbólga, ljósnæmi
Mjög sjaldgæfar: Eitrunardrep í húðþekju (Lyells heilkenni)
Koma örsjaldan fyrir: Stevens-Johnson heilkenni

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Liðverkir, bakverkur, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar: Sjúkdómar í liðum
Mjög sjaldgæfar: Minnkun hreyfanleika

Nýru og þvaggfæri

Mjög algengar: Skert nýrnastarfsemi
Algengar: Nýrnabilun, bráð nýrnabilun, nýrnasjúkdómar vegna eitrunar, drep í nýrnapiplum, þvaggfærakvillar, þvaggþurrð, einkenni frá blöðru og þvagrás
Sjaldgæfar: Rauðalos-þvageitrunarheilkenni, alger þvaggþurrð
Koma örsjaldan fyrir: Nýrnasjúkdómar, blæðandi blöðrubólga

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Tíðaverkir og blæðingar frá legi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, bjúgur, truflun á líkamshitaskynjun
Sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, bilun í mörgum líffærum, þyngsli fyrir bjósti, hitaóþol
Mjög sjaldgæfar: Byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti
Koma örsjaldan fyrir: Aukning á fituvef

Rannsóknarniðurstöður

Mjög algengar: Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Algengar: Hækkun á alkálískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning

Sjaldgæfar Hækkun á amýlasa í blóði, óeðlileg hjartalínurit, niðurstöður mælinga á hjartslætti og pulsls óeðlilegar, þyngdartap, aukning á laktat dehydrogenasa í blóði

Koma örsjaldan fyrir Óeðlilegar niðurstöður hjartaómskoðunar, lenging QT-bils á hjartalínuriti

Áverkar og eitranir

Algengar: Ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form og forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Nokkur tilfelli líffærahöfnunar hafa átt sér stað í tengslum við það (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi upplýsingum).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá verk í útlimum í nokkrum birtum tilvikaskýrslum sem hluta af verkjaheilkenni af völdum kalsíneurín hemla (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Þetta lýsir sér yfirleitt sem tvíhliða og samhverfur, verulegur, verkur í neðri útlimum sem leiðir upp á við og gæti tengst hærri skammti en meðferðarskammti af takrólímusi. Þetta heilkenni gæti svarað minnkun skammts af takrólímusi. Í sumum tilvikum var nauðsynlegt að skipta í annað ónæmisbælandi lyf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun er takmörkuð. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem ofskömmun átti sér stað fyrir slysi; einkenni hafa verið m.a. skjálfti, höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfgi og hækkun á þéttni köfnunarefnis úr þvagefni í blóði, kreatíníns í sermi og alanín amínótransferasa.

Engin sértæk mót efni gegn takrólímusi eru fáanleg. Ef ofskömmun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

Vegna mikils sameindapunga, lítils vatnsleysanleika og verulegrar bindingar við rauð blóðkorn og prótein í plasma, er gert ráð fyrir að ekki sé hægt að skilja takrólímusi úr blóði. Hjá einstaka sjúklingum með mjög háa þéttni í plasma hefur blóðsíun eða blóðhimmusíun (haemo-diafiltration) haft áhrif til lækkunar á þéttni er olli eitruáhrifum. Ef um eitrun af völdum inntöku er að ræða gæti reynst gagnlegt að beita magaskolon og/eða aðsogsefnum (s.s. lyfjakolum), ef það er gert stuttu eftir inntöku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, kalsíneurín hemlar, ATC flokkur: L04AD02

Verkunarháttur

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímusi vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímusi fléttan binst kalsíneuríni á sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því, sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna frumuboðagena. Takrólímusi er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.

Takrólímusi hindrar einkum myndun frumudrepandi eítillfrumna, sem bera meginábyrgð á höfnun við ígræðslu. Takrólímusi bælir virkjun T-fruma og fjölgun B-fruma sem er háð T-hjálparfrumum, sem og myndun eítillfrumuboðefna (svo sem interleukíns-2, -3, og γ -interferóns) og tjáningu interleukín-2-viðtakans.

Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru með takrólímus gefið sem Advagraf einu sinni á sólarhring

Lifrarígræðsla

Samanburður á öryggi og verkun Advagraf og Prograf, báðum í samsettri meðferð með barksterum, var gerður hjá 471 lifrarþega sem var að gangast undir lifrarígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 32,6% hjá Advagraf hópnum (N=237) og 29,3% hjá Prograf hópnum (N=234). Munur milli meðferðanna (Advagraf – Prograf) var 3,3% (95 % öryggisbil [-5,7%, 12,3%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 89,2% fyrir Advagraf og 90,8% fyrir Prograf. Í Advagraf armi rannsóknarinnar dóu 25 sjúklingar (14 kvenkyns, 11 karlkyns) og í Prograf arminum dóu 24 sjúklingar (5 kvenkyns, 19 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 85,3% fyrir Advagraf og 85,6% fyrir Prograf.

Nýrnaígræðsla

Samanburður á öryggi og verkun Advagraf og Prograf, báðum í samsettri meðferð með mýcófénólatmofetíli og barksterum, var gerður hjá 667 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 18,6% hjá Advagraf hópnum (N=331) og 14,9% hjá Prograf hópnum (N=336). Munur milli meðferðanna (Advagraf – Prograf) var 3,8% (95 % öryggisbil [-2,1%, 9,6%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 96,9% fyrir Advagraf og 97,5% fyrir Prograf. Í Advagraf armi rannsóknarinnar dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns, 7 karlkyns) og í Prograf arminum dóu 8 sjúklingar (3 kvenkyns, 5 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 91,5% fyrir Advagraf og 92,8% fyrir Prograf.

Samanburður á öryggi og verkun Prograf, cíclósporíns og Advagraf, öllum í samsettri meðferð með basiliximab upphafsmótefnaðferð, mýcófénólatmofetíli og barksterum, var gerður hjá 638 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni meðferðarbrests að 12 mánuðum liðnum (skilgreinds sem andlát sjúklings, missir ígrædds líffæris, bráð höfnun staðfest með vefjasýni, eða eftirfylgni brást) var 14% í Advagraf hópnum (N=214), 15,1% í Prograf hópnum (N=212) og 17,0% í cíclósporín hópnum (N=212). Munur milli meðferðanna (Advagraf – cíclósporín) var -3,0% (95,2% öryggisbil [-9,9%, 4,0%]) fyrir Advagraf á móti cíclósporíni og -1,9% (Prograf – cíclósporín) 95,2% öryggismörk [-8,9%, 5,2%]) fyrir Prograf á móti cíclósporíni. Tólf mánaða lifun sjúklinga var 98,6% fyrir Advagraf, 95,7% fyrir Prograf og 97,6% fyrir cíclósporín. Í Advagraf armi rannsóknarinnar dóu 3 sjúklingar (allir karlkyns), í Prograf arminum dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns., 7 karlkyns.) og í cíclósporín arminum dóu 6 sjúklingar (3 kvenkyns, 3 karlkyns.). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 96,7% fyrir Advagraf, 92,9% fyrir Prograf og 95,7% fyrir cíclósporín.

Klínískt öryggi og verkun Prograf hylkja tvisvar á sólarhring við frumígræðslu líffæra.

Í framsýnum (prospective) rannsóknum var Prograf til inntöku rannsakað við frumónæmisbælingu hjá um það bil 175 sjúklingum eftir lungna-, 475 sjúklingum eftir bris- og 630 sjúklingum eftir garnaígræðslu. Almenn virðist aukaverkanamynstur Prograf til inntöku í þessum birtu rannsóknum vera svipað og greint var frá í stóru rannsóknunum, þar sem Prograf var notað sem aðalmeðferð við lifrar-, nýrna- og hjartaígræðslu. Niðurstöður er varða virkni samkvæmt stærstu rannsóknunum fyrir hverja ábendingu fyrir sig eru teknar saman hér fyrir neðan.

Lungnaígræðsla

Milligreining í nýrri fjölsetra rannsókn þar sem notað var Prograf til inntöku fjallaði um 110 sjúklinga sem gengust undir slembiröðun 1:1 og fengu annaðhvort takrólímus eða ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,01 til 0,03 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,05 til 0,3 mg/kg/sólarhring. Lægri tíðni bráðhöfnunartilvika kom fram hjá sjúklingum sem fengu takrólímus í samanborði við þá sem fengu ciklósporín (11,5% samanborið við 22,6%) og lægri tíðni langvinnrar höfnunar, heilkenni stíflumyndandi berkjungabólgu (bronchiolitis obliterans syndrome) (2,86% samanborið við 8,57%) kom fram á fyrsta árinu eftir ígræðslu. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 80,8% í takrólímus hópnum og 83% í ciklósporín hópnum.

Í annarri slembiraðaðri rannsókn voru 66 sjúklingar sem fengu takrólímus samanborið við 67 sjúklinga sem fengu ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,025 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,15 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun þar til æskilegri lágþéttni, 10 til 20 ng/ml, var náð.

Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 83% í takrólímus hópnum og 71% í ciklósporín hópnum og lifunarhlutfall eftir 2 ár var annars vegar 76% og hins vegar 66%. Bráðahöfnunartilvik á hverja 100 sjúklingadaga voru færri að tölugildi í takrólímus hópnum (0,85 tilvik) en í ciklósporín hópnum (1,09 tilvik). Stíflumyndandi berkjungabólga kom fram hjá 21,7% sjúklinga í takrólímus hópnum samanborið við 38,0% sjúklinga í ciklósporín hópnum ($p = 0,025$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með ciklósporíni ($n = 13$) þurftu að skipta yfir á takrólímus, en sjúklingar sem fengu meðferð með takrólímus og þurftu að skipta yfir í ciklósporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Í annarri tvísetra rannsókn var 26 sjúklingum slembiraðað í hóp sem fékk takrólímus og 24 sjúklingum í hóp sem fékk ciklósporín. Meðferð með takrólímus var hafin með samfelldu innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,05 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku gefið í skömmtum 0,1 til 0,3 mg/kg/sólarhring með áframhaldandi skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 12 til 15 ng/ml. Lifunarhlutfall eftir 1 ár var 73,1% í takrólímus hópnum samanborið við 79,2% í ciklósporín hópnum. Fjöldi þeirra sem fengu ekki einkenni bráðahöfnunar var meiri í takrólímus hópnum eftir 6 mánuði (57,7% samanborið við 45,8%) og 1 ári eftir lungnaígræðslu (50% samanborið við 33,3%).

Í rannsóknunum þremur kom fram svipað lifunarhlutfall. Tíðni bráðahöfnunar var lægri að tölugildi við notkun takrólímus í öllum þremur rannsóknunum og í einni rannsókninni var greint frá marktækt lægri tíðni heilkennis stíflumyndandi berkjungabólgu við notkun takrólímus.

Brisígræðsla

Fjölsetra rannsókn þar sem notað var Prograf til inntöku með þátttöku 205 sjúklinga sem gengust undir bris- og nýrnaígræðslu samtímis og slembiraðað var á takrólímus ($n=103$) eða ciklósporín ($n=102$). Upphafsskammtur af takrólímus til inntöku samkvæmt rannsóknaráætlun var 0,2 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 8 til 15 ng/ml á degi 5 og 5 til 10 ng/ml eftir 6. mánuð. Lifunarhlutfall briss eftir 1 ár var marktækt hærra með takrólímus: 91,3% samanborið við 74,5% með ciklósporíni ($p<0,0005$), lifunarhlutfall ígrædds nýra var svipað í báðum hópum. Alls skiptu 34 sjúklingar um meðferð af ciklósporíni yfir á takrólímus, en aðeins 6 sjúklingar sem fengu takrólímus þöfnuðust annars konar meðferðar.

Garnaígræðsla

Í birtum upplýsingum um klíníska reynslu hjá einu setri varðandi notkun Prograf til inntöku við frummeðferð eftir garnaígræðslu kemur fram að lifunarhlutfall 155 sjúklinga (65 eingöngu garnir, 75 lifur og garnir og 25 mörg líffæri) sem fengu takrólímus og prednisón var 75% eftir 1 ár, 54% eftir 5 ár og 42% eftir 10 ár. Fyrstu árin var upphafsskammtur af takrólímus til inntöku 0,3 mg/kg/sólarhring. Árangur varð sífellt betri með aukinni reynslu á 11 árum. Ýmsar nýjungar, svo sem tækni við að greina snemma Epstein-Barr (EBV) og CMV sýkingar, beinmergsaukning, stuðningsmeðferð með interleukin-2 hemlinum daklízumab, lægri upphafsskammtar af takrólímus með æskilegri lágbéttni 10 til 15 mg/ml og síðast geislun ósamgena líffæris, eru taldar hafa átt þátt í að bæta árangur við þessa ábendingu með tímanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Sýnt hefur verið fram á hjá mönnum að takrólímus getur frásogast frá meltingarveginum öllum. Takrólímus frásogast venjulega hratt. Advagraf er í lyfjaformi með forðaverkun sem leiðir til þess að takrólímus frásogast hægt eftir inntöku og meðaltími þar til hámarksþéttni í blóði (C_{max}) er náð er um 2 klst. (t_{max}).

Frásog er mismunandi og meðal aðgengi takrólímus eftir inntöku (rannsakað með lyfinu Prograf) er á bilinu 20% - 25% (einstaklingsbundið bil hjá fullorðnum sjúklingum 6% - 43%). Aðgengi Advagraf eftir inntöku minnkaði þegar það var gefið eftir máltíð. Bæði hraði og umfang frásogs Advagraf minnkaði þegar það var gefið með máltíð.

Gallflæði hefur ekki áhrif á frásog takrólímus og því er hægt að hefja meðferð með Advagraf til inntöku.

Sterkt samband er á milli AUC og lágbéttni í heilblóði fyrir Advagraf við jafnvægi. Eftirlit með lágbéttni í heilblóði gefur því góða hugmynd um altæka útsetningu (exposure).

Dreifing

Dreifingu takrólímus eftir innrennsli í bláæð hjá mönnum má lýsa sem tvífasa.

Í blóðrásinni binst takrólímus sterklega rauðum blóðkornum sem leiðir til dreifingarhlutfalls sem er um það bil 20:1, þéttni í heilblóði/þéttni í plasma. Í plasma er takrólímus að verulegu leyti bundið (>98,8%) plasmapróteinum, aðallega albúmíni í sermi og α -1-sýru glýkópróteinum.

Takrólímus dreifist verulega mikið um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi samkvæmt þéttni í plasma er um það bil 1.300 l (heilbrigðir einstaklingar). Samsvarandi niðurstöður byggðar á heilblóði eru að meðaltali 47,6 l.

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450-3A4. Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því stuðla umbrotsefni ekki að lyfhrifum takrólímus.

Útskilnaður

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalheildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartabægum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6.7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.

Helmingunartími takrólímus er langur og breytilegur. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalhelmingunartíminn í heilblóði um það bil 43 klst.

Eftir innrennsli í bláæð og inntöku takrólímus sem merkt er með ^{14}C , skilst megnið af geislavirkninni út með hægðum. Um það bil 2% af geislavirkninni voru skilin út með þvagi. Innan við 1% af óbreyttu takrólímus fannst í þvagi og hægðum, sem bendir til að takrólímus sé næstum alveg umbrotið fyrir brotthvarf. Brotthvarf fer aðallega fram með galli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og baviönnum voru nýru og bris þau líffæri sem aðallega urðu fyrir eituráhrifum. Hjá rottum olli takrólímus eiturverkunum á taugakerfið og augu. Eiturverkanir á hjarta, sem gengu til baka, sáust hjá kanínum eftir gjöf takrólímus í bláæð.

Hjá sumum dýrategundum hefur sést lenging á QT-bili þegar takrólímus var gefið með hröðu innrennsli/skjótri inndælingu (bolus) í skammti frá 0,1 til 1,0 mg/kg. Hámarksblóðþéttni sem náðist með þessum skömmtum var yfir 150 ng/ml sem er meira en 6-falt hærri en meðalhámarksþéttni sem komið hefur fram með Advagraf við klíniska ígræðslu líffæra.

Eituráhrif á fósturvísa og fóstur komu fram hjá rottum og kanínum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdyri. Hjá rottum kom fram neikvæð áhrif á æxlu hjá kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturverkunum, og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis voru skert.

Hjá rottum hafði takrólímus neikvæð áhrif á frjósemi karldýra að því leyti að sæðisfjöldi og hreyfanleiki minnkaði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkið inniheldur:

Hýpromellósa

Etýlsellulósa

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat.

Hylkisskelin:

Titantvíoxíð (E 171)
Gult járnnoxíð (E 172)
Rautt járnnoxíð (E 172)
Natríum laurilsúlfat
Matarlím.

Prentblek (Opacode S-1-15083):

Skellakk
Lesitín (soja)
Símetikón
Rautt járnnoxíð (E 172)
Hýdroxýprópýl sellulósi.

6.2 Ósamrýmanleiki

Takrólímus er ósamrýmanlegt við PVC (pólývínýlklóríð). Slöngur, sprautur og önnur áhöld sem notuð eru til að útbúa dreifu úr innihaldi Advagraf hylkis mega ekki innihalda PVC.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir að álumbúðir eru opnaðar: 1 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ PVC/PVDC álþynna eða rifgötuð stakskammtaþynna sem pakkað er í álumbúðir með þurrkefni og inniheldur 10 hylki á hverju þynnuspjaldi.

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

Pakkningastærðir: 30, 50 og 100 hörð forðahylki í þynnum eða 30×1, 50×1 og 100×1 hart forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Pakkningastærðir: 30, 50, 60 og 100 hörð forðahylki í þynnum eða 30×1, 50×1, 60×1 og 100×1 hart forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Pakkningastærðir: 30, 50 og 100 hörð forðahylki í þynnum eða 30×1, 50×1 og 100×1 hart forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

Pakkningastærðir: 30, 50 og 100 hörð forðahylki í þynnum eða 30×1, 50×1 og 100×1 hart forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

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 forðahylki, hörð

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 forðahylki, hörð

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 forðahylki, hörð

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. apríl 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2.).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun (Risk Management Plan)

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og í öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnunákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð
Takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 0,5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og leifar af sojalesitíni. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Advagraf 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð**

1. HEITI LYFS

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð
Takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM

ÁLUMBÚÐIR Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð (30, 50, 100 álumbúðir)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð
Taktólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

6. ANNAÐ

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
Takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og leifar af sojalesitíni. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
60 forðahylki, hörð
60×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Advagraf 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Advagraf 1 mg forðahylki, hörð**

1. HEITI LYFS

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
Taktólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM

ÁLUMBÚÐIR Advagraf 1 mg forðahylki, hörð (30, 50, 60, 100 álumbúðir)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
Taktólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
60 forðahylki, hörð
60×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

6. ANNAÐ

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
Takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 3 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og leifar af sojalesitíni. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Advagraf 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Advagraf 3 mg forðahylki, hörð**

1. HEITI LYFS

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
Tacrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM

ÁLUMBÚÐIR Advagraf 3 mg forðahylki, hörð (30, 50, 100 álumbúðir)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
Takrólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

6. ANNAÐ

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð
Takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig laktósa og leifar af sojalesitíni. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Advagraf 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Advagraf 5 mg forðahylki, hörð**

1. HEITI LYFS

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð
Taktólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM

ÁLUMBÚÐIR Advagraf 5 mg forðahylki, hörð (30, 50, 100 álumbúðir)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð
Takrólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

30 forðahylki, hörð
30×1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50×1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100×1 forðahylki, hart

6. ANNAÐ

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

Takrólímus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Advagraf og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Advagraf
3. Hvernig nota á Advagraf
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Advagraf
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Advagraf og við hverju það er notað

Advagraf inniheldur virka efnið takrólímus. Það er ónæmisbælandi lyf. Eftir líffæraígræðslu (lifur, nýra) reynir ónæmiskerfi líkamans að hafna líffærinu. Advagraf er notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gera líkamanum kleift að samþykkja ígrædda líffærið.

Einnig getur verið að Advagraf sé notað við yfirstandandi höfnun ígræddrar lifrar, nýra, hjarta eða annars líffæris þegar fyrri meðferð var ekki nægjanleg til að stjórna ónæmissvörun eftir ígræðslu.

Advagraf er notað handa fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Advagraf

Ekki má nota Advagraf

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju öðru innihaldsefni Advagraf (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir sírólímus eða einhverju makrólíð-sýklalyfi (t.d. eryþrómycíni, claritrómýcíni, jósamýcíni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Prograf og Advagraf innihalda bæði virka efnið takrólímus. Hins vegar er Advagraf tekið einu sinni á sólarhring en Prograf er tekið tvisvar sinnum á sólarhring. Það er vegna þess að Advagraf hylki gefa færi á lengri losunartíma (losun er hægari á lengri tíma). Advagraf og Prograf má ekki nota í staðinn fyrir hvort annað.

Hafðu samband við lækninn ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- ef þú ert að taka einhver lyf sem nefnd eru hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Advagraf“.
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóma
- ef þú ert með niðurgang í meira en einn dag

- ef þú ert með slæman kviðverk með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum
- ef breyting er á rafvirkni í hjartanu sem kallast „QT-lenging“.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga Advagraf skammtinn.

Þú skalt hafa reglulega samband við lækninn. Annað slagið getur læknirinn þurft að taka blóðprufu eða þvagprufu, gera rannsókn á hjartastarfsemi eða mæla sjón til að ákveða réttan skammt af Advagraf.

Þú skalt takmarka veru þína í sól og útfjólubláu ljósi, meðan þú ert að nota Advagraf. Ástæðan er sú að ónæmisbælandi lyf geta aukið hættu á húðkrabbameini. Þú skalt klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum sólvörnastuðli.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Advagraf handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Advagraf

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er mælt með notkun Advagraf samhliða ciklósporíni (annað lyf sem notað er til að fyrirbyggja höfnun ígrædds líffæris).

Önnur lyf sem þú notar geta haft áhrif á blóðþéttni Advagraf og Advagraf getur haft áhrif á blóðþéttni annarra lyfja sem notuð eru og því getur þurft að gera hlé á meðferðinni, stækka eða minnka skammta Advagraf. Einkum skaltu segja læknum ef þú er að nota eða hefur nýlega notað lyf svo sem:

- sveppalyf og sýklalyf, einkum svokölluð makrólíð sýklalyf sem notuð eru við sýkingum, t.d. ketókónazól, flúkónazól, ítrakónazól, vorikónazól, klótrímazól, erýtrómýcín, klaritrómýcín, jósamýcín og rifampicín
- HIV próteasa hemla (t.d. ritónavír, nelfinavír, saquinavír), notað til meðferðar á HIV sýkingu
- HCV próteasa hemla (t.d. telaprevír, boceprevír), notað til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu
- lyf við magasári og bakflæði (t.d. ómeprazól, lansóprazól eða címetidín)
- uppsölulyf, notað við ógleði og uppköstum (t.d. metóclópramíð)
- cisapríð eða sýrubindandi magnesíum-ál-hýdroxíð, notað við brjóstsviða
- getnaðarvarnartöflur og aðra hormónameðferð með etínýlestradíóli, hormónameðferð með danazóli
- lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum (t.d. nífedipín, nícardipín, diltíazem og verapamíl)
- lyf við hjartsláttaróreglu (amíódarón)
- lyf sem kölluð eru statín sem notuð eru til meðferðar á hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum
- fenýtóín eða fenóbarbital sem notuð eru við flogaveiki
- barksterana prednisólón og metýlprednisólón sem tilheyra flokki barkstera sem notaðir eru við bólgu eða til að bæla niður ónæmiskerfið (t.d. við höfnun ígræðslu)
- nefazódón sem notað er við þunglyndi
- Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) eða eru unnin úr *Schisandra sphenanthera*.

Segðu læknum frá því ef þú tekur eða þarft að taka íbúprófen (notað við hita, bólgu og verkjum), amfótericín B (notað við bakteríusýkingum) eða veirulyf (notuð við veirusýkingum, t.d. aciclovír). Þessi lyf geta valdið því að nýrnakvillar og kvillar í taugakerfi versna ef þau eru tekin með Advagraf.

Læknirinn þarf einnig að vita ef þú ert að nota kalíumuppbót eða ákveðin þvagræsilyf notuð við hjartabilun, háþrýstingi eða nýrnasjúkdómum (t.d. amílóríð, tríamteren, eða spírónólaktón), bólgueyðandi gigtarlyf (t.d. íbúprófen) notað við hita, bólgu og verkjum, segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) eða sykursýkislyf til inntöku, meðan þú ert að nota Advagraf.

Ef þú þarft að fara í einhverja bólusetningu skaltu segja læknum frá því áður.

Notkun Advagraf með mat eða drykk

Forðist neyslu greipaldins (einnig sem greipaldinsafa) meðan á meðferð með Advagraf stendur, þar sem það getur haft áhrif á þéttni þess í blóðinu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Advagraf er notað.

Advagraf berst út í brjóstamjólki. Því skaltu ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Advagraf.

Akstur og notkun véla

Þú mátt hvorki aka né nota tæki eða vélar ef þú finnur fyrir sundli eða syfju eða átt í erfiðleikum með að sjá skýrt eftir að hafa tekið Advagraf. Þessi einkenni koma oftast ef þú neytir einnig áfengis.

Advagraf inniheldur laktósa og lecitín (soja)

Advagraf inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Prentbleikið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur sojalecitín. Ef þú ert með ofnæmi fyrir hnetum eða soja skaltu segja læknum frá því til að ákveða hvort þú átt að nota þetta lyf.

3. Hvernig nota á Advagraf

Notið Advagraf alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Einungis lækningin, með reynslu af meðferð líffæraþega, má ávísa þér lyfinu.

Fullvissaðu þig alltaf um að þú sért að fá sama takrólímus lyf í hvert skipti sem þú leysir út lyfseðilinn nema sérfræðingur í líffæraígræðslum hafi samþykkt að skipta yfir í annað takrólímus lyf. Taktu lyfið einu sinni á sólarhring. Ef útlit lyfsins er ekki það sama og venjulega, eða ef skammtafyrirmæli hafa breyst, skaltu hafa samband við lækningin eða lyfjafræðing svo fljótt sem auðið er til þess að ganga úr skugga um að þú sért með rétt lyf.

Upphafsskammtur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris verður ákvarðaður af lækningunni og reiknaður út frá líkamspunga þínum. Upphafsskammtur eftir ígræðslu er venjulega á bilinu

0,10 - 0,30 mg fyrir hvert kg líkamspunga á sólarhring

ákvarðað eftir því hvert ígrædda líffærið er. Nota skal sama skammt þegar höfnun líffæris er meðhöndluð.

Skammtur fer eftir almennu ástandi þínu og öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem þú notar.

Eftir að meðferð með Advagraf er hafin mun lækningin láta taka tíðar blóðprufur til að ákvarða réttan skammt. Síðan mun lækningin óska reglulega eftir blóðprufu til að ákveða réttan skammt og til að aðlagja skammta öðru hverju. Lækningin mun venjulega minnka skammta Advagraf þegar ástand þitt er orðið stöðugt. Lækningin mun segja þér nákvæmlega hve mörg hylki þú átt að taka inn.

Þú verður að nota Advagraf á hverjum degi, svo lengi sem þú þarfnast ónæmisbælingar, til að koma í veg fyrir höfnun ígrædda líffærisins. Þú skalt hafa reglulega samband við lækningin.

Advagraf á að taka inn einu sinni á sólarhring, að morgni. Taktu Advagraf á fastandi maga eða 2-3 klukkustundum eftir máltíð. Bíddu í að minnsta kosti í 1 klukkustund fram að næstu máltíð. Taktu hylkið strax og það er tekið úr þynuspjaldinu. Hylkin á að gleypa **heil** með glasi af vatni. Ekki má gleypa þurrkefnið sem er í álumbúðum.

Ef notaður er stærri skammtur af Advagraf en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið of stóran skammt af Advagraf fyrir slyzni skaltu hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku tafarlaust.

Ef gleymist að nota Advagraf

Ef þú hefur gleymt að taka Advagraf hylkin að morgni áttu að taka þau inn eins fljótt og hægt er sama daginn. Ekki á að tvöfalda skammt næsta morgun.

Ef hætt er að nota Advagraf

Ef meðferð með Advagraf er hætt aukast líkur á höfnun ígrædda líffærisins. Þú átt ekki að hætta meðferð nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Advagraf dregur úr varnarviðbrögðum líkamans (ónæmiskerfið), sem verður ekki eins vel í stakk búinn til að verjast sýkingum. Þess vegna getur verið að þú fái frekar sýkingar á meðan þú tekur Advagraf.

Alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fram eru m.a. ofnæmi og ofnæmislost. Tilkynnt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð með Advagraf.

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) (verulega mikil fækkun rauðra blóðkorna), kyningahrips (veruleg fækkun hvítra blóðkorna) og rauðalosblóðleysis (fækkun rauðra blóðkorna vegna óeðlilegs niðurbrots).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):

- Blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun
- Svefnörðugleikar
- Skjálfti, höfuðverkur
- Háþrýstingur
- Óeðlileg lifrarpróf
- Niðurgangur, ógleði
- Skert nýrnastarfsemi

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Fækkun blóðkorna (blóðflagna, rauðra eða hvítra blóðkorna), fjölgun hvítra blóðkorna, breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (sést í blóðprufum)
- Minnkað magnesíum, fosfat, kalíum, kalsíum eða natríum í blóði, of mikill vökvi í líkamanum, aukin þvagsýra í blóði eða blóðfitur, minnkuð matarlyst, aukið sýrustig blóðs, aðrar breytingar á blóðsöltum (sést í blóðprufum)
- Kvíðaeinkenni, rugl og ráðleysi, þunglyndi, skapbreytingar, martröð, ofskynjanir, geðtruflanir
- Krampaköst, truflanir á meðvitund, náladofi og dofi (stundum sársaukafullur) í höndum og fótum, sundl, skriftruflanir, taugakvillar
- Þokusýn, ljósfælni, augnkvilli
- Suð fyrir eyrum
- Skert blóðflæði í æðum hjartans, hraðari hjartsláttur
- Blæðingar, blóðæð alveg stífluð eða að hluta til, lækkaður blóðþrýstingur
- Mæði, sjúkdómur í lungnavef, uppsöfnun vökva í kringum lungu, kokbólga, hósti, influensulík einkenni
- Magakvillar svo sem bólga eða sár sem veldur kviðverkjum eða niðurgangi, magablæðing, bólga eða sár í munni, uppsöfnun vökva í kviði, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, uppþemba, linar hægðir
- Gallgangasjúkdómar, gulur litur á húð vegna lifrarkvilla, skemmdir á lifrarvef og lifrarbólga

- Kláði, útbrot, hárlós, þrymlabólur, aukin svitamyndun
- Verkir í liðum, útlimum, baki og fótum, vöðvakrampar
- Skert nýrnastarfsemi, minnkuð þvagmyndun, skert eða sársaukafull þvaglát
- Almenn tættleysi, hiti, vökvasöfnun í líkamanum, verkir og vanlíðan, hækkun á ensíminu alkalínskum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning, truflun á líkamshitaskynjun
- Of lítil starfsemi ígrædds líffæris

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Breytingar á blóðstorknun, fækkun á fjölda allra tegunda blóðkorna (sést í blóðprufum)
- Ofþornun, þvagteppa
- Óeðlileg blóðprufugildi: minnkun próteins eða sykurs, aukið fosfat, aukning á ensíminu laktat dehydrogenasa
- Dá, blæðingar í heila, heilaslag, lömum, heilakvilli, truflanir á máli og málfari, minnisleysi
- Ský á augasteini, heyrnarskerðing
- Óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttur stöðvast, minnkuð afköst hjartans, kvilli í hjartavöðva, stækkun hjartavöðva, sterkari hjartsláttur, óeðlileg hjartalínurit, hjartsláttartíðni og puls óeðlilegur
- Blóðtappi í bláæð útlims, lost
- Öndunarerfiðleikar, öndunarfærakvillar, astmi
- Stífla í þörmum, hækkun á þéttni ensímsins amýlasa í blóði, bakflæði magainnihalds upp í háls, seinkuð magatæming
- Húðbólga, sviðatilfinning í sólarljósi
- Kvillar í liðum
- Tíðaverkir og óeðlilegar tíðablæðingar
- Fjöllíffærabilun, flensulík veikindi, aukið næmi fyrir hita og kulda, þyngsli fyrir brjósti, taugaóstyrkur eða óvanaleg líðan, þyngdartap

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- Smáblæðingar í húð vegna blóðtappa
- Aukinn vöðvastífleiki
- Blinda, heyrnarleysi
- Uppsöfnun vökva í kringum hjartað
- Bráð andnauð
- Blöðrumyndun í brisi
- Tregt blóðflæði í lifur
- Alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blöðrumyndun í húð, munn, augum og á kynfærum, aukinn hárvöxtur
- Þorsti, byltur, spennan fyrir brjósti, minnkun hreyfanleika, sár

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

- Vöðvaslappleiki
- Óeðlileg hjartaómskoðun
- Lifrabilun
- Sársaukafull þvaglát ásamt blóði í þvagi
- Aukning á fituvef

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Advagraf

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“.
Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Nota á öll hörðu forðahylkin innan eins árs frá því að álumbúðirnar voru opnaðar.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Advagraf inniheldur

- Virka innihaldsefnið er takrólímus.
Hvert hylki með Advagraf 0,5 mg inniheldur 0,5 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hvert hylki með Advagraf 1 mg inniheldur 1 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hvert hylki með Advagraf 3 mg inniheldur 3 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hvert hylki með Advagraf 5 mg inniheldur 5 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
Hylkið inniheldur: Hýprómellósa, etýlcellulósa, laktósa, magnesíumsterat.
Hylkisskelin: Titantvíoxíð (E 171), gult járnnoxíð (E 172), rautt járnnoxíð (E 172), natriumlaurilsúlfat, matarlím.
Prentblek: Skellakk, lecitín (soja), símetícón, rautt járnnoxíð (E 172), hýdroxýprópýl sellulósi.

Lýsing á útliti Advagraf og pakkningastærðir

Advagraf 0,5 mg forðahylki eru hörð matarlímshylki með „0,5 mg“ áprentað í rauðum lit á ljósgula hylkislokið og „★ 647“ á appelsínugula hylkisbotninn, en hylkin innihalda hvítt duft.
Advagraf 0,5 mg er fáanlegt í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álumbúðir ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50 og 100 hörðum forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30×1, 50×1 og 100×1 hörðu forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Advagraf 1 mg forðahylki eru hörð matarlímshylki með „1 mg“ áprentað í rauðum lit á hvíta hylkislokið og „★ 677“ á appelsínugula hylkisbotninn, en hylkin innihalda hvítt duft.
Advagraf 1 mg er fáanlegt í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álumbúðir ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50, 60 og 100 hörðum forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30×1, 50×1 og 60×1 hörðu forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Advagraf 3 mg forðahylki eru hörð matarlímshylki með „3 mg“ áprentað í rauðum lit á appelsínugula hylkislokið og „★ 637“ á appelsínugula hylkisbotninn, en hylkin innihalda hvítt duft.
Advagraf 3 mg er fáanlegt í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álumbúðir ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50 og 100 hörðum forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30×1, 50×1 og 100×1 hörðu forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Advagraf 5 mg forðahylki eru hörð matarlímshylki með „5 mg“ áprentað í rauðum lit á rauðgráa hylkislokið og „★ 687“ á appelsínugula hylkisbotninn, en hylkin innihalda hvítt duft.
Advagraf 5 mg er fáanlegt í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álumbúðir ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50 og 100 hörðum forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30×1, 50×1 og 100×1 hörðu forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel.: +372 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

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

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 4011 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.