

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, <ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ)>, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΤΗ ΝΟΡΒΗΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΣΛΑΝΔΙΑ

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u><Επινοηθείσα ονομασία> <Ονομασία></u>	<u>Περιεκτικό- τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Αυστρία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Αυστρία	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Αυστρία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Αυστρία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Αυστρία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograft	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograft	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograft	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograft	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Κύπρος	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Κύπρος	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Κύπρος	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Κύπρος	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Τσεχική Δημοκρατία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Γερμανία	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Δανία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Δανία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ελλάδα	BIANEΞ Α.Ε. Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία Ελλάδα	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Ελλάδα	BIANEΞ Α.Ε. Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία Ελλάδα	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	BIANEΞ Α.Ε. Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία Ελλάδα	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	BIANEΞ Α.Ε. Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία Ελλάδα	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ισπανία	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ισπανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ισπανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ισπανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Ισπανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Φινλανδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Φινλανδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Γαλλία	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Γαλλία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Γαλλία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Γαλλία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Γαλλία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ουγγαρία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Ουγγαρία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιρλανδία	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ιρλανδία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ιρλανδία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ιρλανδία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Ιρλανδία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ιταλία	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Ιταλία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Ιταλία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Ιταλία	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Ιταλία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Ιταλία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Λουξεμβούργο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograft	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograft	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograft	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograft	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Κάτω Χώρες	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Κάτω Χώρες	Prograft	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Κάτω Χώρες	Prograft	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Κάτω Χώρες	Prograft	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Κάτω Χώρες	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Κάτω Χώρες	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Νορβηγία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Πολωνία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

Πορτογαλία	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Πορτογαλία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Πορτογαλία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Πορτογαλία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Πορτογαλία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σλοβακία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Γερμανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Σλοβενία	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Σλοβενία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Σλοβενία	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Σλοβενία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Δανία	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ηνωμένο Βασίλειο	Prograf	0,5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ηνωμένο Βασίλειο	Prograf	1 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ηνωμένο Βασίλειο	Prograf	5 mg	Καψάκιο σκληρό	Από στόματος χρήση

Ηνωμένο Βασίλειο	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ηνωμένο Βασίλειο	Prograf	5 mg/ml	Πυκνό διαλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
---------------------	---	---------	---------	---	------------------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ(ΤΩΝ)
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ PROGRAF / PROGRAFT ΚΑΨΑΚΙΑ ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΙ ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

Λόγω του γεγονότος ότι το αρχικό προϊόν Prograf και οι σχετιζόμενες ονομασίες δεν διαθέτουν την ίδια περιήληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ) στα διάφορα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και λόγω των αποκλίσεων στις εθνικές αποφάσεις, κατέστη απαραίτητη η εναρμόνιση της ΠΧΠ του Prograf και των σχετιζόμενων ονομασιών σε ολόκληρη την Ευρώπη.

Η Fujisawa GmbH ενεργώντας εκ μέρους του συνόλου των κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας (βλέπε παράρτημα Ι) αιτήθηκε την εναρμόνιση σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, των προϊόντων τους Prograf και των σχετιζόμενων ονομασιών καψάκια σκληρά (από του στόματος χρήση) των 0.5, 1 και 5 mg και Prograf και σχετιζόμενων ονομασιών πυκνό διάλυμα προς έγχυση (ενδοφλέβια χρήση) των 5 mg/ml.

Οι ποιοτικές πλευρές δεν αποτελούν μέρος της παρούσας διαιτητικής διαδικασίας. Παρ' όλα αυτά, εξετάστηκαν τα ακόλουθα θέματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας:

- Θέματα αποτελεσματικότητας

Μεταμόσχευση νεφρού:

Η αποτελεσματικότητα της tacrolimus στην μεταμόσχευση νεφρού έχει ερευνηθεί σε μια σειρά από μελέτες και θεραπευτικές αγωγές και μπορεί σήμερα να θεωρηθεί ως τεκμηριωμένη θεραπευτική επιλογή τόσο για την πρωτογενή ανοσοκαταστολή όσο και για τη θεραπεία διάσωσης.

Μικροί αριθμοί παιδιών συμπεριλήφθηκαν σε διάφορες δοκιμές, υπάρχει όμως και μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη (έναντι της κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα και σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη) παιδιατρική μελέτη εξάμηνης διάρκειας. Δυσκολία για τη νεφρική παιδιατρική ένδειξη αποτελεί παρ' όλα αυτά η έλλειψη μακροπρόθεσμων δεδομένων. Αυτό θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως ακόλουθο αίτημα.

Μεταμόσχευση καρδιάς σε ενήλικες:

Η tacrolimus έχει καθιερωθεί ως εναλλακτική της κυκλοσπορίνης στην ανοσοκαταστολή στη μεταμόσχευση καρδιάς. Αυτό έχει πραγματοποιηθεί κυρίως μέσω της μακρόχρονης εμπειρίας με το φάρμακο σε διάφορα κέντρα της Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών. Στοιχεία από το «Μητρώο της Διεθνούς Εταιρίας Μεταμόσχευσης Καρδιάς και Πνευμόνων» (ISHLT) επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της κεντρικής μελέτης του ΚΑΚ σχετικά με την πρωτογενή μεταμόσχευση καρδιάς καθώς και τα αποτελέσματα μιας σειράς από μικρές, μονοκεντρικές, ανοιχτές, τυχαιοποιημένες/μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Βάσει αυτών των στοιχείων, η αποτελεσματικότητα της tacrolimus φαίνεται να είναι τεκμηριωμένη.

Κατά τη θεραπεία της οξείας απόρριψης, η θεραπευτική αγωγή με tacrolimus έχει αποδειχθεί ότι παρέχει είτε σημαντικά βελτιωμένη αξιολόγηση απόρριψης μέσω ιστολογικής ενδομυοκαρδιακής βιοψίας είτε αναστολή της απόρριψης. Τα περισσότερα από τα στοιχεία που υποστηρίζουν την ένδειξη αυτή είναι όπως αναμενόταν αναδρομικά. Σε περίπτωση όμως που η επαναμεταμόσχευση ή ο θάνατος αποτελούν πιθανή έκβαση, καταλληλότερη είναι η τήρηση μιας περισσότερο ευρείας στάσης.

Μεταμόσχευση καρδιάς σε παιδιατρικούς ασθενείς:

Τα στοιχεία επί της μεταμόσχευσης καρδιάς σε παιδιά είναι σποραδικά λόγω του μικρού αριθμού των μεταμοσχεύσεων που πραγματοποιούνται ετησίως. Γι' αυτό και η ετήσια αναφορά της ISHLT προσθέτει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την πραγματοποίηση μεταμόσχευσης καρδιάς σε παιδιά. Όπως φάνηκε τόσο από τα δημοσιευθέντα στοιχεία όσο και από την ετήσια αναφορά της

ISHLT, η tacrolimus μπορεί να αντικαταστήσει την κυκλοσπορίνη στην πρωτογενή ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Κατά τη θεραπεία της οξείας απόρριψης, η θεραπευτική αγωγή με tacrolimus έχει αποδειχθεί ότι παρέχει είτε σημαντικά βελτιωμένη αξιολόγηση απόρριψης μέσω ιστολογικής ενδομυοκαρδιακής βιοψίας είτε αναστολή της απόρριψης. Τα περισσότερα από τα στοιχεία που υποστηρίζουν την ένδειξη αυτή είναι όπως αναμενόταν αναδρομικά. Σε περίπτωση όμως που η επαναμεταμόσχευση ή ο θάνατος αποτελούν πιθανή έκβαση, καταλληλότερη είναι η τήρηση μιας περισσότερο ευρείας στάσης.

Μεταμόσχευση ήπατος:

Υπάρχουν συνεχείς αποδείξεις από πολλές μικρές και κάποιες μετρίου μεγέθους κλινικές δοκιμές ότι η tacrolimus αποτελεί αποτελεσματικό ανοσοκατασταλτικό συντήρησης όταν χρησιμοποιείται ως μέρος μιας πολυπαραγοντικής θεραπευτικής αγωγής. Σε λεπτομερείς συγκρίσεις με την κυκλοσπορίνη φαίνεται να έχει ένα μέτριο πλεονέκτημα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα. Ο ισχυρισμός αυτός στηρίζεται και από το ότι μεγαλύτερος αριθμός ασθενών που χρήζουν θεραπείας διάσωσης μετέβησαν από την κυκλοσπορίνη στην tacrolimus απ' ότι το αντίστροφο. Σωστό θα ήταν να αναγνωριστεί η *de facto* θέση ότι η tacrolimus χρησιμοποιείται σε πρωτογενείς καταστάσεις και καταστάσεις διάσωσης ως ανοσοκατασταλτικό σε μεταμοσχεύσεις ήπατος και να δοθεί η κατάλληλη θεραπευτική ένδειξη.

Άλλα αλλογενή μοσχεύματα (πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου)

Συνιστώμενες δοσολογίες παρέχονται για τη θεραπεία απόρριψης, η οποία αφορά «άλλα αλλογενή μοσχεύματα». Οι συνιστώμενες δοσολογίες για μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία από προοπτικές κλινικές μελέτες.

Εισήχθησαν αρκετές τροποποιήσεις στην ΠΧΠ, ιδιαίτερα αναφορικά με τις κλινικές ενδείξεις (4.1) και το κεφάλαιο σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης (4.2).

Επιπρόσθετα, ευρήματα σχετικά με την κλινική φαρμακολογία εισήχθησαν στα κεφάλαια που αφορούν τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (4.4), τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης (4.5) και στο κεφάλαιο που αφορά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες (5.2).

• Θέματα ασφάλειας

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της tacrolimus είναι αποσπασματικά και μη τεκμηριωμένα. Οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ενδείξεις εκτός της μεταμόσχευσης ήπατος και νεφρού είναι σχετικά μικρές και φαίνεται να έχουν καθοδηγηθεί από τους ερευνητές και όχι από τον ΚΑΚ. Ακόμα και οι δοκιμές σχετικά με την μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού ήταν μετρίου μεγέθους.

Αξιοσημείωτη είναι η πιθανή μεγαλύτερη τάση της tacrolimus και της κυκλοσπορίνης να προκαλούν δυσανεξία στη γλυκόζη και κλινικά να προκαλούν σακχαρώδη διαβήτη.

Οι συνέπειες της μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής, των λοιμώξεων και της δημιουργίας όγκων είναι πιθανόν να αυξηθούν με τον καιρό, το θέμα όμως αυτό δεν αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης. Παρασχέθηκαν μόνο ανεπίσημες περιγραφές μεμονωμένων ασθενών ή μικρού αριθμού ασθενών με διαφορετικές ενδείξεις μεταμόσχευσης. Το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφαλείας της tacrolimus δεν έχει μελετηθεί συστηματικά.

Εισήχθησαν πολλές τροποποιήσεις σε διάφορα κεφάλαια της ΠΧΠ. Το κεφάλαιο που αφορά τις αντενδείξεις (4.3) παρέμεινε αμετάβλητο. Εισήχθη τροποποίηση της διατύπωσης στο κεφάλαιο που αναφέρεται στην κύηση και τον θηλασμό (4.6) ώστε να καταστεί περισσότερο σαφές και να συνάδει με την οδηγία που αφορά στην περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος. Οι ανακολουθίες μεταξύ

του κεφαλαίου 4.6 (Κύηση και θηλασμός) και του κεφαλαίου 5.3 (Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια) έχουν διορθωθεί ενώ περισσότερες πληροφορίες έχουν προστεθεί σχετικά με την αντρική γονιμότητα. Το κεφάλαιο που αναφέρεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες (4.8) προσαρμόστηκε ώστε να συνάδει με την οδηγία που αφορά στην περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος. Η ταξινόμηση και η ορολογία τροποποιήθηκαν σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος της βάσης δεδομένων MedDRA.

Σχέση Ωφέλειας/Κινδύνου

Βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ και της επιστημονικής συζήτησης στους κόλπους της Επιτροπής, η CPMP έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Prograf και των σχετιζόμενων ονομασιών είναι θετική όσον αφορά τη χρήση του προϊόντος για:

- Την προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε αλλομεταμοσχεύσεις ήπατος, νεφρού ή καρδιάς.
- Τη θεραπεία της απόρριψης αλλογενούς μοσχεύματος που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Οι αποκλίσεις που είχαν διαπιστωθεί κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής έχουν διευθετηθεί.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ) ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- σκοπός της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, αξιολογήθηκε βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπεβλήθησαν και της επιστημονικής συζήτησης στο πλαίσιο της Επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CHMP για το Prograf και τις σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε παράρτημα Ι).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 0.5 mg καψάκια σκληρά
Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 1 mg καψάκια σκληρά
Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg καψάκια σκληρά

[Βλέπε Παράρτημα Ι – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε αλλομεταμοσχεύσεις ήπατος, νεφρού ή καρδιάς.

Θεραπεία της απόρριψης αλλογενούς μοσχεύματος που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία να γίνονται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς και στην αντιμετώπιση μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Γενικές εκτιμήσεις

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία που αναφέρεται παρακάτω αποτελεί μόνο ένα οδηγό. Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά βοηθούμενη και από τον έλεγχο των επιπέδων στο αίμα (βλέπε παρακάτω για τα συνιστώμενα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα). Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να γίνει τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή από του στόματος. Γενικά, η χορήγηση μπορεί να αρχίσει από το στόμα, εάν χρειασθεί, χορηγώντας το περιεχόμενο του καψακίου, διαλυμένο σε νερό, μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί.

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται όπως η από του στόματος ημερήσια δόση χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται αμέσως μετά την απομάκρυνσή τους από το blister.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται με κάποιο υγρό (κατά προτίμηση νερό).

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται γενικά με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 έως 3 ώρες μετά τα γεύματα ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Διάρκεια χορήγησης

Για την αναστολή της απόρριψης του μοσχεύματος, η ανοσοκαταστολή πρέπει να διατηρηθεί, συνεπώς, δεν υπάρχει περιορισμός στη διάρκεια της από του στόματος θεραπείας.

Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση ήπατος

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0.10-0.20 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει 12 ώρες περίπου μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια χορήγηση με 0.01-0.05 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Μία αρχική δόση 0.30 mg/kg/ημέρα από το στόμα πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει τη χορήγηση από το στόμα, μία αρχική ενδοφλέβια δόση 0.05 mg/kg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και να χρησιμοποιηθεί το <(Επινοηθείσα) ονομασία> ως μονοθεραπεία. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις <(Επινοηθείσα) ονομασία>, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης. Η δόση του <(Επινοηθείσα) ονομασία> ενδεχομένως να πρέπει να μειωθεί εάν παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας (π.χ. έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες – βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη μετάβαση στο <(Επινοηθείσα) ονομασία>, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με τη συνιστώμενη από του στόματος αρχική δόση για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση νεφρού

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0.20 - 0.30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει μέσα σε 24 ώρες από την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0.05-0.10 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Μία αρχική δόση 0.30 mg/kg/ημέρα από το στόμα πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει τη χορήγηση από το στόμα, μία αρχική ενδοφλέβια δόση 0.075-0.100 mg/kg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, κάτι που οδηγεί σε διπλή θεραπεία με βάση το <(Επινοηθείσα) ονομασία>. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις <(Επινοηθείσα) ονομασία>, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης. Η δόση του <(Επινοηθείσα) ονομασία> ενδεχομένως να πρέπει να μειωθεί εάν παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας (π.χ. έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες – βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη μετάβαση στο <(Επινοηθείσα) ονομασία>, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με τη συνιστώμενη

από του στόματος αρχική δόση για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση καρδιάς

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επαγωγή αντισωμάτων (επιτρέποντας καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με <(Επινοηθείσα) ονομασία>) ή εναλλακτικά σε κλινικά σταθερούς ασθενείς χωρίς επαγωγή αντισωμάτων.

Μετά την επαγωγή αντισωμάτων, η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0.075 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει μέσα σε 5 ημέρες από την ολοκλήρωση της εγχείρησης μόλις σταθεροποιηθεί η κλινική κατάσταση του ασθενή. Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0.01 έως 0.02 mg/kg/ημέρα ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Δημοσιεύθηκε μια εναλλακτική στρατηγική όπου tacrolimus από το στόμα χορηγήθηκε μέσα σε 12 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η προσέγγιση προορίζεται για ασθενείς χωρίς δυσλειτουργία οργάνου (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία). Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιήθηκε μία αρχική δόση tacrolimus από το στόμα 2 έως 4 mg την ημέρα σε συνδυασμό με mycophenolate mofetil και κορτικοστεροειδή ή σε συνδυασμό με sirolimus και κορτικοστεροειδή.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς επαγωγή με αντισώματα σε μεταμόσχευση καρδιάς σε παιδιά. Σε ασθενείς χωρίς επαγωγή με αντισώματα, εάν η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> αρχίσει ενδοφλεβίως, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0.03-0.05 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση με στόχο την επίτευξη επιπέδων της tacrolimus στο ολικό αίμα 15 – 25 ng/ml. Οι ασθενείς πρέπει να μεταβούν στη θεραπεία από το στόμα μόλις αυτό είναι κλινικά πρακτικό. Η πρώτη δόση της θεραπείας από το στόμα πρέπει να είναι 0.30 mg/kg/ημέρα αρχίζοντας 8 έως 12 ώρες μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας θεραπείας.

Μετά την επαγωγή με αντισώματα, εάν η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> αρχίσει από το στόμα, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0.10 – 0.30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις <(Επινοηθείσα) ονομασία>, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης.

Σε ενήλικες ασθενείς που έχουν μεταβεί σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, πρέπει να χορηγηθεί μια αρχική δόση από το στόμα 0.15 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν μεταβεί σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, πρέπει να χορηγηθεί μια αρχική δόση από το στόμα 0.20 - 0.30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

Συνιστώμενη δοσολογία - Θεραπεία απόρριψης, άλλα αλλογενή μοσχεύματα

Οι συνιστώμενες δοσολογίες για μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία από προοπτικές κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, το <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει χρησιμοποιηθεί σε αρχική δόση από το στόμα 0.10 – 0.15 mg/kg/ημέρα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος σε αρχική δόση από το στόμα 0.2 mg/kg/ημέρα και με μεταμόσχευση εντέρου σε αρχική δόση από το στόμα 0.3 mg/kg/ημέρα.

Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με βαρεία ηπατική ανεπάρκεια ώστε να

διατηρηθούν τα κατώτερα επίπεδα του αίματος στα συνιστώμενα όρια.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας αφού η φαρμακοκινητική της tacrolimus δεν επηρεάζεται από την νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της tacrolimus, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού, μέτρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης και παρακολούθηση της ποσότητας των ούρων).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Γενικά, για να επιτευχθούν παρόμοια επίπεδα στο αίμα, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάζονται δόσεις 1½ -2 φορές υψηλότερες από τους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Μετάβαση από κυκλοσπορίνη

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η θεραπεία από κυκλοσπορίνη μεταβαίνει σε θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> 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, η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> αρχίζει 12-24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η μέτρηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται και μετά την αλλαγή της θεραπείας επειδή η κάθαρση της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεασθεί.

Συνιστώμενα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα

Η δόση πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ως βοήθημα για τη βελτιστοποίηση της δόσης, υπάρχουν διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα συμπεριλαμβανομένης μιας ημι-αυτόματης ανοσολογικής μεθόδου μικροσωμικού ενζύμου (MEIA). Η σύγκριση των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών παρατηρούνται στην κλινική εφαρμογή πρέπει να γίνει με προσοχή και γνώση των μεθόδων ανάλυσης που εφαρμόζονται. Στη σύγχρονη κλινική εφαρμογή, η μέτρηση των επιπέδων στο ολικό αίμα γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε χορήγηση από το στόμα, τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται 12 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση, λίγο πριν την επόμενη δόση. Η συχνότητα της μέτρησης των επιπέδων στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Η προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος μπορεί να διαρκέσει κάποιες ημέρες μέχρι να γίνουν εμφανείς οι αλλαγές στα επίπεδα του αίματος επειδή το <(Επινοηθείσα) ονομασία> είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που απομακρύνεται αργά από τον οργανισμό. Τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται περίπου δύο φορές την εβδομάδα κατά το πρώιμο μετεγχειρητικό στάδιο μετά την μεταμόσχευση και έπειτα περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα πρέπει επίσης να μετρούνται μετά την προσαρμογή της δοσολογίας, τις αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος, ή μετά την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα (βλέπε παράγραφο 4.5). Ανάλυση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών δείχνει ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς εάν τα κατώτερα επίπεδα 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 εφαρμογή, τα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα κυμαίνονται γενικά από 5-20 ng/ml στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και 10-20 ng/ml στους λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος κατά το πρώιμο μετεγχειρητικό στάδιο μετά τη μεταμόσχευση. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, οι συγκεντρώσεις στο αίμα κυμαίνονται γενικά μεταξύ 5-15 ng/ml στους λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην tacrolimus ή σε άλλες μακρολίδες.
Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στην αρχική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των ακόλουθων παραμέτρων σε σταθερή βάση: πίεση αίματος, ΗΚΓ, νευρολογική και οφθαλμολογική κατάσταση, επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα του ατόμου σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πηκτικότητας και προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σχετικές αλλαγές, η ανοσοκατασταλτική αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ή άλλα σκευάσματα φυτικής προέλευσης πρέπει να αποφεύγονται όταν λαμβάνεται το <(Επινοηθείσα) ονομασία> λόγω του κινδύνου εμφάνισης αλληλεπιδράσεων που οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και σε μειωμένο κλινικό αποτέλεσμα της tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Επειδή τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να τροποποιηθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

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

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος αναφερόμενες ως μυοκαρδιοπάθειες. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν κυρίως σε παιδιά 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 συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχον καρδιακό νόσημα, χρήση κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, υδραιμία και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα μικρά παιδιά και εκείνοι που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά κάθε τρεις μήνες και μετά κάθε 9-12 μήνες). Αν παρατηρηθούν ανωμαλίες, πρέπει να μειωθεί η δόση του <(Επινοηθείσα) ονομασία>, ή να εξετασθεί η αλλαγή της θεραπείας σε κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η tacrolimus μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT αλλά αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει ουσιαστική απόδειξη ότι προκαλεί Torsades de Pointes. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένο ή ύποπτο Συγγενές Σύνδρομο Μακρού QT.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει αναφερθεί ότι ανέπτυξαν EBV λεμφοβλαστικές ανωμαλίες. Οι ασθενείς που μετέβησαν σε θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> δεν πρέπει να υποβάλλονται συγχρόνως σε αντι-λεμφοκυτταρική θεραπεία. Πολύ μικρά (<2 ετών) EBV-VCA-αρνητικά παιδιά έχει αναφερθεί ότι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοβλαστικών ανωμαλιών. Γι' αυτό σε αυτή την ομάδα ασθενών, πριν αρχίσει η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> πρέπει να εξακριβώνεται η κατάσταση του ορού ως προς τα έναντι του EBV-VCA αντισώματα. Επίσης συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση με EBV-PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θετικά EBV-PCR μπορεί να διατηρούνται επί μήνες και δεν είναι καθαυτό ενδεικτικά λεμφοβλαστικής νόσου ή λεμφώματος.

Όπως και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, στους οποίους οφείλεται ο πιθανός κίνδυνος για κακοήγεις δερματικές αλλοιώσεις, η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να είναι περιορισμένη φορώντας προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Όπως και με άλλους δραστικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ο κίνδυνος δευτερογενούς καρκίνου είναι άγνωστος (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Η tacrolimus όταν χορηγείται συστηματικά μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχει επίσης μαρτυρία μεταβολισμού στο γαστρεντερικό μέσω του CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φαρμάκων φυτικής προέλευσης που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της tacrolimus και έτσι να αυξηθούν ή να μειωθούν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα. Γι' αυτό συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα οποτεδήποτε ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν το CYP3A μεταβολισμό χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας της tacrolimus ώστε να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναστολείς του μεταβολισμού

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα: Έχουν παρατηρηθεί έντονες αλληλεπιδράσεις με αντιμυκητιασικούς παράγοντες όπως η κετοконаζόλη, η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη, με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη ή με αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη). Η ταυτόχρονη χρήση των ουσιών αυτών μπορεί να απαιτήσει μειωμένη δοσολογία tacrolimus σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Ασθενέστερες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με κλοτριμαζόλη, κλαριθρομυκίνη, ισοαμυκίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, ομεπραζόλη και νεφαζοδόνη.

In vitro οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι 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.

Επαγωγείς του μεταβολισμού

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα: Έντονες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη ή 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 φαινοβαρβιτάλη. Οι δόσεις συντήρησης κορτικοστεροειδών έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Μεγάλες δόσεις πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης χορηγούμενες για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

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

Επίδραση της tacrolimus στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η tacrolimus είναι ένας 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. Ακόμη, μπορεί να υπάρξουν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις. Γι' αυτούς τους λόγους δεν συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης με tacrolimus και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η tacrolimus έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο αίμα.

Επειδή η tacrolimus μπορεί να μειώσει τη κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών οδηγώντας σε αυξημένη ορμονική έκθεση, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζεται η αντισυλληπτική μέθοδος προστασίας.

Υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της tacrolimus και των στατινών. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών σε μεγάλο βαθμό δεν μεταβάλλεται από τη συγχορήγηση tacrolimus.

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις που έχουν οδηγήσει σε κλινικά βλαβερές επιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές δράσεις μπορεί να αυξήσει τις δράσεις αυτές (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, κοτριμοξαζόλη, ΜΣΑΦ, γανκυκλοβίρη ή ακυκλοβίρη).

Έχει παρατηρηθεί εντονότερη νεφροτοξικότητα μετά από τη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με tacrolimus.

Επειδή η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να συνδυασθεί με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να επιτείνει προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, πρέπει να αποφεύγεται η λήψη υψηλών ποσοτήτων καλίου ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετένη ή σπειρονολακτόνη).

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απάντηση σε εμβολιασμό και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση των εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς πρέπει να αποφεύγεται.

Σύνδεση με πρωτεΐνες

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες στον άνθρωπο έδειξαν ότι η tacrolimus μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα.

Περιορισμένα στοιχεία από λήπτες μεταμοσχευμένων οργάνων δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και στο κύημα όταν γίνεται θεραπεία με tacrolimus σε σύγκριση με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν άλλα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Λόγω της ανάγκης για θεραπεία, η tacrolimus μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους γυναίκες όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της tacrolimus (ιδιαίτερα τις επιδράσεις στους νεφρούς). Υπάρχει κίνδυνος πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) καθώς επίσης και υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο, η οποία, ωστόσο, αποκαθίσταται αυτόματα.

Σε αρουραίους και κουνέλια, η tacrolimus προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που εμφάνισαν μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η tacrolimus επηρέασε τη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

Γαλουχία

Μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η tacrolimus αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλεισθούν τοξικές δράσεις στο νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν <(Επινοηθείσα) ονομασία>.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η tacrolimus μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί εάν το <(Επινοηθείσα) ονομασία> χορηγηθεί σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, είναι συχνά δύσκολο να προσδιορισθεί λόγω της υποκείμενης νόσου και της σύγχρονης χρήσης πολλών φαρμάκων.

Πολλές από τις κατωτέρω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες και/ή ανταποκρίνονται στη μείωση της δοσολογίας. Η χορήγηση από το στόμα φαίνεται ότι συνδέεται με

μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συγκρινόμενη με την ενδοφλέβια χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω με σειρά μειούμενης συχνότητας εμφάνισης: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1,000, <1/100), σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όπως είναι γνωστό και με άλλους δραστικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (από ιούς, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να εμφανισθούν γενικευμένες και τοπικές λοιμώξεις.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών. Έχουν αναφερθεί καλοήγη όπως επίσης κακοήγη νεοπλάσματα συμπεριλαμβανομένων λεμφοβλαστικών διαταραχών από EBV καθώς και νεοπλασίες του δέρματος σε συνδυασμό με αγωγή με την tacrolimus.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές: αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση, μη φυσιολογικές αναλύσεις των εμμόρφων συστατικών του αίματος
όχι συχνές: διαταραχές της πήξης, μη φυσιολογικές αναλύσεις για την πήξη και ροή του αίματος, πανκυτοπενία, ουδετεροπενία
σπάνιες: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

σπάνιες: δασυτριχισμός

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές: υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία
συχνές: υπομαγνησιαιμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεστιαίμια, υπονατρίαίμια, αύξηση του όγκου των υγρών, υπερουριχαιμία, μειωμένη όρεξη, ανορεξία, μεταβολική οξέωση, υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών
όχι συχνές: αφυδάτωση, υποπρωτεϊναιμία, υπερφωσφαταιμία, υπογλυκαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές: αϋπνία
συχνές: συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές της διάθεσης και ενοχλήσεις, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, νοητικές διαταραχές
όχι συχνές: ψυχωτικές διαταραχές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές: τρόμος, κεφαλαλγία
συχνές: σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, παραισθησία και δυσαισθησία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, διαταραχές γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος
όχι συχνές: κώμα, αιμορραγία από το κεντρικό νευρικό σύστημα και εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια, παράλυση και πάρεση, εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές του λόγου και της ομιλίας, αμνησία
σπάνιες: υπέρταση
πολύ σπάνιες: μυασθένεια

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: θόλωση της όρασης, φωτοφοβία, διαταραχές των οφθαλμών
όχι συχνές: καταρράκτης
σπάνιες: τύφλωση

Διαταραχές του ωτός και λαβυρίνθου

συχνές: εμβοή
όχι συχνές: υποακοή
σπάνιες: κώφωση από βλάβη του αισθητικού νεύρου
πολύ σπάνιες: μειωμένη ακοή

Καρδιακές διαταραχές

συχνές: διαταραχές από ισχαιμία των στεφανιαίων αρτηριών, ταχυκαρδία
όχι συχνές: κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθειες, κοιλιακή υπερτροφία, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και παλμός
σπάνιες: περικαρδιακό εξίδρωμα
πολύ σπάνιες: μη φυσιολογικό ηχοκαρδιογράφημα

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές: υπέρταση
συχνές: αιμορραγία, θρομβοεμβολικά και ισχαιμικά επεισόδια, περιφερικές αγγειακές διαταραχές, αγγειακές υποτασικές διαταραχές
όχι συχνές: έμφραγμα, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των άκρων, καταπληξία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

συχνές: δύσπνοια, διαταραχές του παρεγχύματος του πνεύμονα, εξιδρωματική πλευρίτιδα, φαρυγγίτιδα, βήχας, ρινική συμφόρηση και φλεγμονή
όχι συχνές: αναπνευστική ανεπάρκεια, διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, άσθμα
σπάνιες: οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία
συχνές: γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, γαστρεντερικό έλκος και διάτρηση, γαστρεντερικές αιμορραγίες, στοματίτιδα και έλκη, ασκίτης, έμετος, γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι, σημεία και συμπτώματα δυσπεψίας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, ασχημάτιστα κόπρανα, σημεία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό
όχι συχνές: παραλυτικός ειλεός, περιτονίτιδα, οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, αυξημένα επίπεδα αμυλάσης στο αίμα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή της κένωσης του στομάχου
σπάνιες: ατελής ειλεός, ψευδοκυστική παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές: διαταραχές των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής λειτουργίας, χολόσταση και ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα, χολαγγειίτιδα
σπάνιες: θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας, φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσος
πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, στένωση του χοληφόρου πόρου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

συχνές: κνησμός, εξάνθημα, 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, μυϊκές συσπάσεις, πόνος στα άκρα, ραχιαλγία
όχι συχνές: διαταραχές στις αρθρώσεις

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

πολύ συχνές:	νεφρική βλάβη
συχνές:	νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, σωληναριακή νέκρωση, τοξική νεφροπάθεια, διαταραχές της διούρησης, συμπτώματα από την κύστη και την ουρήθρα
όχι συχνές:	ανουρία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
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:	ασθενικές καταστάσεις, πυρετικές διαταραχές, οίδημα, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα, αύξηση βάρους, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας σώματος
όχι συχνές:	πολυοργανική ανεπάρκεια, γριπώδης νόσος, δυσανεξία στη θερμοκρασία, αίσθηση πίεσης στο θώρακα, φοβία, διαταραχή του συναισθήματος, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, μείωση βάρους
σπάνιες:	δίψα, κατάρπωση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος
πολύ σπάνιες:	αυξημένα επίπεδα λίπους στους ιστούς

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

συχνές:	πρωτογενής δυσλειτουργία του μοσχεύματος
---------	--

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί διάφορες περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Τα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί είναι τρόμος, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργος, αυξημένες τιμές ουρίας του αίματος και υψηλές συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού και αυξημένα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο στη θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία>. Εάν ληφθεί υπερβολική δόση πρέπει να χορηγηθεί υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της, τη μικρή διαλυτότητα στο νερό και την εκτεταμένη σύνδεση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια 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 νεφρική κάθαρση ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η γαστρική πλύση και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να είναι βοηθητική εάν χρησιμοποιηθούν σύντομα μετά τη λήψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτική μακρολίδη, Κωδικός ATC: L04A A05

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στο μοριακό επίπεδο, η δράση της tacrolimus φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροσωμική πρωτεΐνη (FKBP12) η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση του φαρμάκου. Το σύμπλεγμα FKBP12-tacrolimus συνδέεται εξειδικευμένα και ανταγωνιστικά και αναστέλλει την καλσινευρίνη και οδηγεί έτσι σε ασβεστιο-εξαρτώμενη αναστολή των T-κυττάρων σηματοδοτούμενων οδών, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγραφική λειτουργία των γονιδίων παραγωγής λεμφοκυτταροκινών.

Η tacrolimus είναι ένας εξαιρετικά δραστικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας και έχει επιδείξει 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 του μοσχεύματος. Η tacrolimus καταστέλλει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων που εξαρτάται από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα καθώς επίσης και τον σχηματισμό λεμφοκυτταροκινών (όπως ιντερλευκίνης-2, -3 και γ-ιντερφερόνης) και της έκφρασης του υποδοχέως της ιντερλευκίνης-2.

Αποτελέσματα από δημοσιευμένα στοιχεία σε άλλη πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει εξελιχθεί σε μία αποδεκτή θεραπεία ως βασικό ανοσοκατασταλτικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος, πνεύμονα και εντέρου. Σε δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες η tacrolimus ερευνήθηκε ως βασικό 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 της tacrolimus στις δημοσιευμένες αυτές μελέτες φάνηκε ότι είναι παρόμοιο με ό,τι έχει αναφερθεί στις μεγάλες μελέτες, όπου η tacrolimus χρησιμοποιήθηκε ως βασική θεραπεία σε μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού και καρδιάς. Δίδονται παρακάτω περιληπτικά τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μεγαλύτερων μελετών για κάθε ένδειξη.

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η προσωρινή ανάλυση μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης μελέτησε 110 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην tacrolimus ή στην κυκλοσπορίνη. Η 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. Μικρότερη συχνότητα επεισοδίων οξείας απόρριψης για την tacrolimus – έναντι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (11.5% έναντι 22.6%) και μικρότερη συχνότητα χρόνιας απόρριψης, το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (2.86% έναντι 8.57%), αναφέρθηκαν μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου των ασθενών ήταν 80.8% για την tacrolimus και 83% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στην tacrolimus έναντι 67 ασθενών στην κυκλοσπορίνη. Η 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 δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 20 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου των ασθενών ήταν 83% για την tacrolimus και 71% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης, το ποσοστό επιβίωσης 2-ετών ήταν 76% και 66% αντίστοιχα. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης ανά 100 ασθενείς-ημέρες ήταν αριθμητικά μικρότερα στην tacrolimus (0.85 επεισόδια) από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1.09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχιολίτιδα εμφανίστηκε σε 21.7% των ασθενών της ομάδας που έλαβε tacrolimus σε σύγκριση με το 38.0% των ασθενών της ομάδας που έλαβε κυκλοσπορίνη (p = 0.025). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (n = 13) χρειάστηκε να μεταβούν στην tacrolimus από εκείνους που ήταν σε θεραπεία με tacrolimus και χρειάστηκε να μεταβούν στην κυκλοσπορίνη (n = 2) (p = 0.02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Σε μία ακόμη μελέτη σε δύο κέντρα, 26 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της tacrolimus έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η 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 δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 12 έως 15 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου ήταν 73.1% στην ομάδα της tacrolimus έναντι 79.2% της ομάδας 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%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μία πολυκεντρική μελέτη περιελάμβανε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην tacrolimus (n=103) ή στην κυκλοσπορίνη (n=102). Η αρχική δόση tacrolimus από το στόμα κατά το πρωτόκολλο ήταν 0.2 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 8 έως 15 ng/ml μέχρι την Ημέρα 5 και 5 έως 10 ng/ml μετά το Μήνα 6. Η επιβίωση του παγκρέατος στον ένα 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. Σε σύνολο

34 ασθενών που άλλαξαν θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus, μόνο 6 ασθενείς με tacrolimus χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση της tacrolimus ως βασική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση εντέρου έδειξε ότι το πραγματικό 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 ένα χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια η αρχική δόση tacrolimus από το στόμα ήταν 0.3 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα συνεχώς βελτιώνονταν με την αυξανόμενη εμπειρία στη διάρκεια των 11 χρόνων. Μία ποικιλία καινοτομιών όπως οι τεχνικές για την έγκαιρη ανίχνευση Epstein-Barr (EBV) και CMV λοιμώξεων, για την προσθήκη μυελού των οστών, η συμπληρωματική χρήση του ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-2 daclizumab, η μικρότερη αρχική δοσολογία 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 όλο αυτό το διάστημα (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο η tacrolimus έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Μετά τη χορήγηση από το στόμα καψακίων <(Επινοηθείσα) ονομασία> οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) της tacrolimus στο αίμα επιτυγχάνονται περίπου μέσα σε 1-3 ώρες. Σε μερικούς ασθενείς η tacrolimus φαίνεται ότι απορροφάται συνεχώς για μεγάλο χρονικό διάστημα δίδοντας ένα σχετικά επίπεδο προφίλ απορρόφησης. Ο μέσος όρος της βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα της tacrolimus κυμαίνεται από 20% - 25%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα (0.30 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, επίπεδα σταθερής κατάστασης του <(Επινοηθείσα) ονομασία> επιτεύχθηκαν μέσα σε 3 ημέρες στην πλειονότητα των ασθενών.

Σε υγιείς ανθρώπους, τα <(Επινοηθείσα) ονομασία> 0.5 mg, <(Επινοηθείσα) ονομασία> 1 mg και <(Επινοηθείσα) ονομασία> 5 mg Καψάκια, σκληρά αποδείχθηκαν βιοϊσοδύναμα, όταν χορηγήθηκαν σε ισοδύναμες δόσεις.

Ο βαθμός και η έκταση της απορρόφησης της tacrolimus είναι μεγαλύτερα σε νηστεία. Η παρουσία τροφής μειώνει τόσο το βαθμό όσο και την έκταση της απορρόφησης της tacrolimus και η επίδραση είναι περισσότερο έκδηλη μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η επίδραση ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες είναι λιγότερο έκδηλη.

Σε λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων, που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση, η βιοδιαθεσιμότητα του <(Επινοηθείσα) ονομασία>, που χορηγήθηκε από το στόμα, μειώθηκε όταν το φάρμακο χορηγήθηκε μετά από γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά (34% των θερμίδων). Παρατηρήθηκαν μειώσεις στις τιμές της AUC (27%) και του C_{max} (50%) και μία αύξηση στο t_{max} (173%) στο ολικό αίμα.

Σε μία μελέτη σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων σε σταθερή κατάσταση στους οποίους χορηγήθηκε <(Επινοηθείσα) ονομασία> αμέσως μετά από ένα συνηθισμένο continental πρόγευμα, η επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγήθηκε από το στόμα ήταν λιγότερο έκδηλη. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στις τιμές της AUC (2 έως 12%) και C_{max} (15 έως 38%), και μία αύξηση στο t_{max} (38 έως 80%) στο ολικό αίμα.

Η λειτουργία της χολής δεν επηρεάζει την απορρόφηση του <(Επινοηθείσα) ονομασία>.

Υπάρχει ισχυρή αλληλεξάρτηση μεταξύ της AUC και των κατωτέρων επιπέδων στο ολικό αίμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των κατωτέρων επιπέδων στο ολικό αίμα παρέχει λοιπόν μία καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

Κατανομή και απέκκριση

Στον άνθρωπο, η κατανομή της tacrolimus μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να χαρακτηριστεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η tacrolimus συνδέεται ισχυρά με τα ερυθρά αιμοσφαίρια φθάνοντας σε μία αναλογία κατανομής 20:1 των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα. Στο πλάσμα, η tacrolimus συνδέεται εκτεταμένα (>98.8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη ορού και α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η tacrolimus κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση με

βάση τις συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι περίπου 1300 l (σε υγιή άτομα). Τα αντίστοιχα στοιχεία με βάση το ολικό αίμα υπολογίστηκαν κατά μέσο όρο σε 47.6 l.

Η tacrolimus είναι μία ουσία με χαμηλό ποσοστό κάθαρσης. Σε υγιή άτομα, ο μέσος όρος της ολικής κάθαρσης (TBC) που υπολογίστηκε 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. Παιδιά-λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων εμφανίζουν TBC περίπου δύο φορές μεγαλύτερη από εκείνη των ενηλίκων ληπτών ηπατικών μοσχευμάτων. Παράγοντες όπως ο χαμηλός αιματοκρίτης και τα επίπεδα της πρωτεΐνης που έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της tacrolimus ή ο αυξημένος μεταβολισμός λόγω κορτικοστεροειδών θεωρούνται ως υπαίτιοι για τα υψηλότερα ποσοστά κάθαρσης που παρατηρήθηκαν μετά τη μεταμόσχευση. Ο χρόνος ημιζωής της tacrolimus είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής στο ολικό αίμα είναι περίπου 43 ώρες. Σε ενήλικες και παιδιά λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων υπολογίστηκε κατά μέσο όρο σε 11.7 ώρες και 12.4 ώρες αντίστοιχα, συγκρινόμενος με 15.6 ώρες σε ενήλικες λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Ο αυξημένος ρυθμός κάθαρσης επιφέρει μικρότερο χρόνο ημιζωής σε λήπτες μοσχευμάτων.

Μεταβολισμός και βιομετατροπή

Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4. Η tacrolimus μεταβολίζεται επίσης σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Υπάρχουν διάφοροι μεταβολίτες που έχουν προσδιορισθεί. Μόνο ένας από αυτούς έχει δείχθει ότι *in vitro* έχει ανοσοκατασταλτική δράση όμοια με εκείνη της tacrolimus. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή καμία ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες ανευρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική δράση της tacrolimus.

Απέκκριση

Μετά από ενδοφλέβια και χορήγηση από το στόμα σεσημασμένης με ^{14}C tacrolimus, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας απεκκρίθηκε 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 απέκκριση: 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.

Παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Σε αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλέων συμπεριλαμβανομένης της γέννησης επηρεάστηκε σε τοξικές δόσεις και οι απόγονοι εμφάνισαν κατά τη γέννηση μείωση του βάρους, της βιωσιμότητας και της ανάπτυξης.

Παρατηρήθηκε σε αρουραίους μία βλαπτική επίδραση της tacrolimus στη γονιμότητα των αρρένων με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα Ι – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε αλλομεταμοσχεύσεις ήπατος, νεφρού ή καρδιάς.

Θεραπεία της απόρριψης αλλογενούς μοσχεύματος που είναι ανθεκτική στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία να γίνονται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία καθώς και στην αντιμετώπιση μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Γενικές εκτιμήσεις

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία που αναφέρεται παρακάτω αποτελεί μόνο ένα οδηγό. Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά βοηθούμενη και από τον έλεγχο των επιπέδων στο αίμα (βλέπε παρακάτω για τα συνιστώμενα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα). Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να γίνει τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ή από του στόματος. Γενικά, η χορήγηση μπορεί να αρχίσει από το στόμα, εάν χρειασθεί, χορηγώντας το περιεχόμενο του καψακίου, διαλυμένο σε νερό, μέσω ρινογαστρικού σωλήνα.

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί.

Τρόπος χορήγησης

Το πυκνό διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια έγχυση μόνο μετά από αραιώση με κατάλληλο μέσο (βλέπε παράγραφο 6.6).

Διάρκεια χορήγησης

Η μετάβαση από την ενδοφλέβια στην από του στόματος χορήγηση πρέπει να γίνει μόλις η κατάσταση του ασθενή το επιτρέψει. Η θεραπεία με ενδοφλέβια έγχυση δεν πρέπει να συνεχίζεται για περισσότερο από 7 ημέρες.

Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση ήπατος

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0.10-0.20 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει 12 ώρες περίπου μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια χορήγηση με 0.01-0.05 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Μία αρχική δόση 0.30 mg/kg/ημέρα από το στόμα πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει τη χορήγηση από το στόμα, μία αρχική ενδοφλέβια δόση 0.05 mg/kg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να διακοπεί η συγχρησιμοποιούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή και να χρησιμοποιηθεί το <(Επινοηθείσα) ονομασία> ως μονοθεραπεία. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις <(Επινοηθείσα) ονομασία>, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης. Η δόση του <(Επινοηθείσα) ονομασία> ενδεχομένως να πρέπει να μειωθεί εάν παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας (π.χ. έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες – βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη μετάβαση στο <(Επινοηθείσα) ονομασία>, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με τη συνιστώμενη από του στόματος αρχική δόση για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση νεφρού

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0.20 - 0.30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει μέσα σε 24 ώρες από την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να αρχίσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0.05-0.10 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Μία αρχική δόση 0.30 mg/kg/ημέρα από το στόμα πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενή δεν επιτρέπει τη χορήγηση από το στόμα, μία αρχική ενδοφλέβια δόση 0.075-0.100 mg/kg/ημέρα πρέπει να χορηγείται σε 24ωρη συνεχή έγχυση.

Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να διακοπεί η συγχρησιμοποιούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, κάτι που οδηγεί σε διπλή θεραπεία με βάση το <(Επινοηθείσα) ονομασία>. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις <(Επινοηθείσα) ονομασία>, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης. Η δόση του <(Επινοηθείσα) ονομασία> ενδεχομένως να πρέπει να μειωθεί εάν παρατηρηθούν συμπτώματα τοξικότητας (π.χ. έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες – βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη μετάβαση στο <(Επινοηθείσα) ονομασία>, η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με τη συνιστώμενη από του στόματος αρχική δόση για πρωτογενή ανοσοκαταστολή.

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

Συνιστώμενη δοσολογία - Μεταμόσχευση καρδιάς

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – ενήλικες

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επαγωγή αντισωμάτων (επιτρέποντας καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με <(Επινοηθείσα) ονομασία>) ή εναλλακτικά σε κλινικά σταθερούς ασθενείς χωρίς επαγωγή αντισωμάτων.

Μετά την επαγωγή αντισωμάτων, η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> από το στόμα πρέπει να αρχίσει με 0.075 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ). Η χορήγηση πρέπει να αρχίσει μέσα σε 5 ημέρες από την ολοκλήρωση της εγχείρησης μόλις σταθεροποιηθεί η κλινική κατάσταση του ασθενή. Εάν η δόση δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα λόγω της κλινικής κατάστασης του ασθενή, πρέπει να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία με 0.01 έως 0.02 mg/kg/ημέρα ως συνεχής 24ωρη έγχυση.

Δημοσιεύθηκε μια εναλλακτική στρατηγική όπου tacrolimus από το στόμα χορηγήθηκε μέσα σε 12 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η προσέγγιση προορίζεται για ασθενείς χωρίς δυσλειτουργία οργάνου (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία). Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιήθηκε μία αρχική δόση tacrolimus από το στόμα 2 έως 4 mg την ημέρα σε συνδυασμό με mycophenolate mofetil και κορτικοστεροειδή ή σε συνδυασμό με sirolimus και κορτικοστεροειδή.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος – παιδιά

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς επαγωγή με αντισώματα σε μεταμόσχευση καρδιάς σε παιδιά. Σε ασθενείς χωρίς επαγωγή με αντισώματα, εάν η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> αρχίσει ενδοφλεβίως, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0.03-0.05 mg/kg/ημέρα σε 24ωρη συνεχή έγχυση με στόχο την επίτευξη επιπέδων της tacrolimus στο ολικό αίμα 15 – 25 ng/ml. Οι ασθενείς πρέπει να μεταβούν στη θεραπεία από το στόμα μόλις αυτό είναι κλινικά πρακτικό. Η πρώτη δόση της θεραπείας από το στόμα πρέπει να είναι 0.30 mg/kg/ημέρα αρχίζοντας 8 έως 12 ώρες μετά τη διακοπή της ενδοφλέβιας θεραπείας.

Μετά την επαγωγή με αντισώματα, εάν η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> αρχίσει από το στόμα, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0.10 – 0.30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Προσαρμογή της δόσης κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση σε ενήλικες και παιδιά

Η δοσολογία του <(Επινοηθείσα) ονομασία> συνήθως μειώνεται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Η βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Θεραπεία απόρριψης – ενήλικες και παιδιά

Αυξημένες δόσεις <(Επινοηθείσα) ονομασία>, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και θεραπεία σύντομης διάρκειας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπισθούν επεισόδια απόρριψης.

Σε ενήλικες ασθενείς που έχουν μεταβεί σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, πρέπει να χορηγηθεί μια αρχική δόση από το στόμα 0.15 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν μεταβεί σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, πρέπει να χορηγηθεί μια αρχική δόση από το στόμα 0.20 - 0.30 mg/kg/ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις (π.χ. πρωί και βράδυ).

Για πληροφορίες για τη μετάβαση της θεραπείας από κυκλοσπορίνη σε <(Επινοηθείσα) ονομασία>, βλέπε παρακάτω την παράγραφο «Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών».

Συνιστώμενη δοσολογία - Θεραπεία απόρριψης, άλλα αλλογενή μοσχεύματα

Οι συνιστώμενες δοσολογίες για μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος και εντέρου βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία από προοπτικές κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, το <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει χρησιμοποιηθεί σε αρχική δόση από το στόμα 0.10 – 0.15 mg/kg/ημέρα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος σε αρχική δόση από το στόμα 0.2 mg/kg/ημέρα και με μεταμόσχευση εντέρου σε αρχική δόση από το στόμα 0.3 mg/kg/ημέρα.

Προσαρμογή της δοσολογίας σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με βαρεία ηπατική ανεπάρκεια ώστε να διατηρηθούν τα κατώτερα επίπεδα του αίματος στα συνιστώμενα όρια.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας αφού η φαρμακοκινητική της tacrolimus δεν επηρεάζεται

από την νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της tacrolimus, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού, μέτρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης και παρακολούθηση της ποσότητας των ούρων).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Γενικά, για να επιτευχθούν παρόμοια επίπεδα στο αίμα, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάζονται δόσεις 1½ -2 φορές υψηλότερες από τους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Μετάβαση από κυκλοσπορίνη

Πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η θεραπεία από κυκλοσπορίνη μεταβαίνει σε θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> 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, η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> αρχίζει 12-24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η μέτρηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται και μετά την αλλαγή της θεραπείας επειδή η κάθαρση της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεασθεί.

Συνιστώμενα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα

Η δόση πρέπει κυρίως να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της πιθανότητας απόρριψης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Ως βοήθημα για τη βελτιστοποίηση της δόσης, υπάρχουν διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα συμπεριλαμβανομένης μιας ημι-αυτόματης ανοσολογικής μεθόδου μικροσωμικού ενζύμου (MEIA). Η σύγκριση των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών που παρατηρούνται στην κλινική εφαρμογή πρέπει να γίνει με προσοχή και γνώση των μεθόδων ανάλυσης που εφαρμόζονται. Στη σύγχρονη κλινική εφαρμογή, η μέτρηση των επιπέδων στο ολικό αίμα γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Σε χορήγηση από το στόμα, τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται 12 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση, λίγο πριν την επόμενη δόση. Η συχνότητα της μέτρησης των επιπέδων στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Η προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος μπορεί να διαρκέσει κάποιες ημέρες μέχρι να γίνουν εμφανείς οι αλλαγές στα επίπεδα του αίματος επειδή το <(Επινοηθείσα) ονομασία> είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που απομακρύνεται αργά από τον οργανισμό. Τα κατώτερα επίπεδα στο αίμα πρέπει να μετρούνται περίπου δύο φορές την εβδομάδα κατά το πρώιμο μεταεγχειρητικό στάδιο μετά την μεταμόσχευση και έπειτα περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα πρέπει επίσης να μετρούνται μετά την προσαρμογή της δοσολογίας, τις αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος, ή μετά την ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα (βλέπε παράγραφο 4.5). Ανάλυση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών δείχνει ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς εάν τα κατώτερα επίπεδα 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 εφαρμογή, τα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα κυμαίνονται γενικά από 5-20 ng/ml στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και 10-20 ng/ml στους λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος κατά το πρώιμο μεταεγχειρητικό στάδιο μετά τη μεταμόσχευση. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, οι συγκεντρώσεις στο αίμα κυμαίνονται γενικά μεταξύ 5-15 ng/ml στους λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην tacrolimus ή σε άλλες μακρολίδες.

Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα <Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο – συγκεκριμένα στο polyoxyethylene hydrogenated castor oil ή χημικώς συγγενείς ουσίες.>

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στην αρχική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των ακόλουθων παραμέτρων σε σταθερή βάση: πίεση αίματος, ΗΚΓ, νευρολογική και οφθαλμολογική κατάσταση, επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα του ατόμου σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πηκτικότητας και προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σχετικές αλλαγές, η ανοσοκατασταλτική αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ή άλλα σκευάσματα φυτικής προέλευσης πρέπει να αποφεύγονται όταν λαμβάνεται το <(Επινοηθείσα) ονομασία> λόγω του κινδύνου εμφάνισης αλληλεπιδράσεων που οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και σε μειωμένο κλινικό αποτέλεσμα της tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Επειδή τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να τροποποιηθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται περαιτέρω παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

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

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος αναφερόμενες ως μυοκαρδιοπάθειες. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν κυρίως σε παιδιά 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 συμπεριλαμβάνουν προϋπάρχον καρδιακό νόσημα, χρήση κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, λοιμώξεις, υδραιμία και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα μικρά παιδιά και εκείνοι που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκατασταλτική θεραπεία, πρέπει να παρακολουθούνται με υπερηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά κάθε τρεις μήνες και μετά κάθε 9-12 μήνες). Αν παρατηρηθούν ανωμαλίες, πρέπει να μειωθεί η δόση του <(Επινοηθείσα) ονομασία>, ή να εξετασθεί η αλλαγή της θεραπείας σε κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η tacrolimus μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT αλλά αυτή τη στιγμή δεν υπάρχει ουσιαστική απόδειξη ότι προκαλεί Torsades de Pointes. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένο ή ύποπτο Συγγενές Σύνδρομο Μακρού QT.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει αναφερθεί ότι ανέπτυξαν EBV λεμφοβλαστικές ανωμαλίες. Οι ασθενείς που μετέβησαν σε θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> δεν πρέπει να υποβάλλονται συγχρόνως σε αντι-λεμφοκυτταρική θεραπεία. Πολύ μικρά (<2 ετών) EBV-VCA-αρνητικά παιδιά έχει αναφερθεί ότι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοβλαστικών ανωμαλιών. Γι' αυτό σε αυτή την ομάδα ασθενών, πριν αρχίσει η θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία> πρέπει να εξακριβώνεται η κατάσταση του ορού ως προς τα έναντι του EBV-VCA αντισώματα. Επίσης συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση με EBV-PCR κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θετικά EBV-PCR μπορεί να διατηρούνται επί μήνες και δεν είναι καθαρό ενδεικτικά λεμφοβλαστικής νόσου ή λεμφώματος.

Όπως και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, στους οποίους οφείλεται ο πιθανός κίνδυνος για κακοήθεις δερματικές αλλοιώσεις, η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να είναι περιορισμένη φορώντας προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιώντας αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Όπως και με άλλους δραστικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ο κίνδυνος δευτερογενούς καρκίνου είναι άγνωστος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Εάν κατά λάθος, το ανασυσταθέν <(Επινοηθείσα) ονομασία> 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, χορηγηθεί είτε ενδοαρτηριακά ή περιαρτηριακά, μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό στο σημείο της ένεσης.

[Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο]

<Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει polyoxyethylene hydrogenated castor oil, το οποίο έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Γι' αυτό απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που ήδη έχουν λάβει σκευάσματα που περιέχουν παράγωγα του polyoxyethylene castor oil είτε μέσω ενδοφλέβιας ένεσης ή έγχυσης, καθώς και σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αναφυλαξίας μπορεί να μειωθεί με αργή έγχυση του ανασυσταθέντος <(Επινοηθείσα) ονομασία> 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ή με προηγούμενη χορήγηση ενός αντιϊσταμινικού φαρμάκου.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το περιεχόμενο σε αιθανόλη (638 mg ανά ml) του <(Επινοηθείσα) ονομασία> 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.>

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Η tacrolimus όταν χορηγείται συστηματικά μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχει επίσης μαρτυρία μεταβολισμού στο γαστρεντερικό μέσω του CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φαρμάκων φυτικής προέλευσης που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της tacrolimus και έτσι να αυξηθούν ή να μειωθούν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα. Γι' αυτό συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα οποτεδήποτε ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν το CYP3A μεταβολισμό χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας της tacrolimus ώστε να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αναστολείς του μεταβολισμού

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα: Έχουν παρατηρηθεί έντονες αλληλεπιδράσεις με αντιμυκητιασικούς παράγοντες όπως η κετοконаζόλη, η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη, με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη ή με αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη). Η ταυτόχρονη χρήση των ουσιών αυτών μπορεί να απαιτήσει μειωμένη δοσολογία tacrolimus σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Ασθενέστερες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με κλοτριμαζόλη, κλαριθρομυκίνη, ισοαμυκίνη, νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, ομεπραζόλη και νεφραζοδόνη.

In vitro οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι 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.

Επαγωγείς του μεταβολισμού

Κλινικά οι ακόλουθες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα: Έντονες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη ή 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 φαινοβαρβιτάλη. Οι δόσεις συντήρησης κορτικοστεροειδών έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Μεγάλες δόσεις πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης χορηγούμενες για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

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

Επίδραση της tacrolimus στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η tacrolimus είναι ένας 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. Ακόμη, μπορεί να υπάρξουν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις. Γι' αυτούς τους λόγους δεν συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης με tacrolimus και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως κυκλοσπορίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η tacrolimus έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαινοτοΐνης στο αίμα.

Επειδή η tacrolimus μπορεί να μειώσει τη κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών οδηγώντας σε αυξημένη ορμονική έκθεση, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζεται η αντισυλληπτική μέθοδος προστασίας.

Υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της tacrolimus και των στατινών. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών σε μεγάλο βαθμό δεν μεταβάλλεται από τη συγχρήγηση tacrolimus.

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

Άλλες αλληλεπιδράσεις που έχουν οδηγήσει σε κλινικά βλαβερές επιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές δράσεις μπορεί να αυξήσει τις δράσεις αυτές (π.χ. αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, κοτριμοξαζόλη, ΜΣΑΦ, γανκυκλοβίρη ή ακυκλοβίρη).

Έχει παρατηρηθεί εντονότερη νεφροτοξικότητα μετά από τη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με tacrolimus.

Επειδή η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να συνδυασθεί με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να επιτείνει προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, πρέπει να αποφεύγεται η λήψη υψηλών ποσοτήτων καλίου ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετένη ή σπειρονολακτόνη).

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απάντηση σε εμβολιασμό και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση των εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους ιούς πρέπει να αποφεύγεται.

Σύνδεση με πρωτεΐνες

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες στον άνθρωπο έδειξαν ότι η tacrolimus μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα.

Περιορισμένα στοιχεία από λήπτες μεταμοσχευμένων οργάνων δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και στο κύημα όταν γίνεται θεραπεία με tacrolimus σε σύγκριση με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν άλλα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Λόγω της ανάγκης για θεραπεία, η tacrolimus μπορεί να χορηγηθεί σε εγκύους γυναίκες όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της tacrolimus (ιδιαίτερα τις επιδράσεις στους νεφρούς). Υπάρχει κίνδυνος πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες) καθώς επίσης και υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο, η οποία, ωστόσο, αποκαθίσταται αυτόματα.

Σε αρουραίους και κουνέλια, η tacrolimus προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που εμφάνισαν μητρική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η tacrolimus επηρέασε τη γονιμότητα στους αρσενικούς αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

Γαλουχία

Μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι η tacrolimus αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλεισθούν τοξικές δράσεις στο νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν <(Επινοηθείσα) ονομασία>.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, είναι συχνά δύσκολο να προσδιορισθεί λόγω της υποκείμενης νόσου και της σύγχρονης χρήσης πολλών φαρμάκων.

Πολλές από τις κατωτέρω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αναστρέψιμες και/ή ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσολογίας. Η χορήγηση από το στόμα φαίνεται ότι συνδέεται με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συγκρινόμενη με την ενδοφλέβια χορήγηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω με σειρά μειούμενης συχνότητας εμφάνισης: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1,000, <1/100), σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όπως είναι γνωστό και με άλλους δραστικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (από ιούς, βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να εμφανισθούν γενικευμένες και τοπικές λοιμώξεις.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών. Έχουν αναφερθεί καλοήγη όπως επίσης κακοήγη νεοπλάσματα συμπεριλαμβανομένων λεμφοβλαστικών διαταραχών από EBV καθώς και νεοπλασίες του δέρματος σε συνδυασμό με αγωγή με την tacrolimus.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές:	αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση, μη φυσιολογικές αναλύσεις των εμμόρφων συστατικών του αίματος
όχι συχνές:	διαταραχές της πήξης, μη φυσιολογικές αναλύσεις για την πήξη και ροή του αίματος, πανκυτοπενία, ουδετεροπενία
σπάνιες:	θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

σπάνιες: δασυτριχισμός

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές:	υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία
συχνές:	υπομαγνησιαιμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία, υποασβεστιαίμια, υπονατρίαίμια, αύξηση του όγκου των υγρών, υπερουριχαιμία, μειωμένη όρεξη, ανορεξία, μεταβολική οξέωση, υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών
όχι συχνές:	αφυδάτωση, υποπρωτεϊναιμία, υπερφωσφαταιμία, υπογλυκαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές:	αϋπνία
συχνές:	συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές της διάθεσης και ενοχλήσεις, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, νοητικές διαταραχές
όχι συχνές:	ψυχωτικές διαταραχές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές:	τρόμος, κεφαλαλγία
συχνές:	σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, παραισθησία και δυσαισθησία, περιφερική νευροπάθεια, ζάλη, διαταραχές γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος
όχι συχνές:	κώμα, αιμορραγία από το κεντρικό νευρικό σύστημα και εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια, παράλυση και πάρεση, εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές του λόγου και της ομιλίας, αμνησία
σπάνιες:	υπερτονία
πολύ σπάνιες:	μυασθένεια

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές:	θόλωση της όρασης, φωτοφοβία, διαταραχές των οφθαλμών
όχι συχνές:	καταρράκτης
σπάνιες:	τύφλωση

Διαταραχές του ωτός και λαβυρίνθου

συχνές:	εμβοή
όχι συχνές:	υποακοή
σπάνιες:	κώφωση από βλάβη του αισθητικού νεύρου
πολύ σπάνιες:	μειωμένη ακοή

Καρδιακές διαταραχές

συχνές:	διαταραχές από ισχαιμία των στεφανιαίων αρτηριών, ταχυκαρδία
όχι συχνές:	κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιομυοπάθειες, κοιλιακή υπερτροφία, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και παλμός
σπάνιες:	περικαρδιακό εξίδρωμα
πολύ σπάνιες:	μη φυσιολογικό ηχοκαρδιογράφημα

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές:	υπέρταση
συχνές:	αιμορραγία, θρομβοεμβολικά και ισχαιμικά επεισόδια, περιφερικές αγγειακές διαταραχές, αγγειακές υποτασικές διαταραχές
όχι συχνές:	έμφραγμα, εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των άκρων, καταπληξία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

συχνές:	δύσπνοια, διαταραχές του παρεγχύματος του πνεύμονα, εξιδρωματική πλευρίτιδα, φαρυγγίτιδα, βήχας, ρινική συμφόρηση και φλεγμονή
όχι συχνές:	αναπνευστική ανεπάρκεια, διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, άσθμα
σπάνιες:	οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

πολύ συχνές:	διάρροια, ναυτία
συχνές:	γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, γαστρεντερικό έλκος και διάτρηση, γαστρεντερικές αιμορραγίες, στοματίτιδα και έλκη, ασκίτης, έμετος, γαστρεντερικοί και κοιλιακοί πόνοι, σημεία και συμπτώματα δυσπεψίας, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, ασχημάτιστα κόπρανα, σημεία και συμπτώματα από το γαστρεντερικό
όχι συχνές:	παραλυτικός ειλέος, περιτονίτιδα, οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, αυξημένα επίπεδα αμυλάσης στο αίμα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή της κένωσης του στομάχου
σπάνιες:	ατελής ειλέος, ψευδοκυστική παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές:	διαταραχές των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής λειτουργίας, χολόσταση και ίκτερος, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα, χολαγγειίτιδα
σπάνιες:	θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας, φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσος
πολύ σπάνιες:	ηπατική ανεπάρκεια, στένωση του χοληφόρου πόρου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

συχνές: κνησμός, εξάνθημα, 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, μυϊκές συσπάσεις, πόνος στα άκρα, ραχιαλγία
όχι συχνές: διαταραχές στις αρθρώσεις

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

πολύ συχνές: νεφρική βλάβη
συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, σωληναριακή νέκρωση, τοξική νεφροπάθεια, διαταραχές της διούρησης, συμπτώματα από την κύστη και την ουρήθρα
όχι συχνές: ανουρία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
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: ασθενικές καταστάσεις, πυρετικές διαταραχές, οίδημα, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα, αύξηση βάρους, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας σώματος
όχι συχνές: πολυοργανική ανεπάρκεια, γριπώδης νόσος, δυσανεξία στη θερμοκρασία, αίσθηση πίεσης στο θώρακα, φοβία, διαταραχή του συναισθήματος, αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, μείωση βάρους
σπάνιες: δίψα, κατάπτωση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος
πολύ σπάνιες: αυξημένα επίπεδα λίπους στους ιστούς

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

συχνές: πρωτογενής δυσλειτουργία του μοσχεύματος

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί διάφορες περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας. Τα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί είναι τρόμος, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργος, αυξημένες τιμές ουρίας του αίματος και υψηλές συγκεντρώσεις κρεατινίνης ορού και αυξημένα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο στη θεραπεία με <(Επινοηθείσα) ονομασία>. Εάν ληφθεί υπερβολική δόση πρέπει να χορηγηθεί υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία.

Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της, τη μικρή διαλυτότητα στο νερό και την εκτεταμένη σύνδεση με τα ερυθρά αιμοσφαίρια 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 νεφρική κάθαρση ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η γαστρική πλύση και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να είναι βοηθητική εάν χρησιμοποιηθούν σύντομα μετά τη λήψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτική μακρολίδη, Κωδικός ATC: L04A A05

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στο μοριακό επίπεδο, η δράση της tacrolimus φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροσωμική πρωτεΐνη (FKBP12) η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση του φαρμάκου. Το σύμπλεγμα FKBP12-tacrolimus συνδέεται εξειδικευμένα και ανταγωνιστικά και αναστέλλει την καλσινευρίνη και οδηγεί έτσι σε ασβεστίο-εξαρτώμενη αναστολή των T-κυττάρων σηματοδοτούμενων οδών, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγραφική λειτουργία των γονιδίων παραγωγής λεμφοκυτταροκινών.

Η tacrolimus είναι ένας εξαιρετικά δραστηριός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας και έχει επιδείξει 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 του μοσχεύματος. Η tacrolimus καταστέλλει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων που εξαρτάται από τα T-βοηθητικά κύτταρα καθώς επίσης και τον σχηματισμό λεμφοκυτταροκινών (όπως ιντερλευκίνης-2, -3 και γ-ιντερφερόνης) και της έκφρασης του υποδοχέως της ιντερλευκίνης-2.

Αποτελέσματα από δημοσιευμένα στοιχεία σε άλλη πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Το <(Επινοηθείσα) ονομασία> έχει εξελιχθεί σε μία αποδεκτή θεραπεία ως βασικό ανοσοκατασταλτικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος, πνεύμονα και εντέρου. Σε δημοσιευμένες προοπτικές μελέτες η tacrolimus ερευνήθηκε ως βασικό 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 της tacrolimus στις δημοσιευμένες αυτές μελέτες φάνηκε ότι είναι παρόμοιο με ό,τι έχει αναφερθεί στις μεγάλες μελέτες, όπου η tacrolimus χρησιμοποιήθηκε ως βασική θεραπεία σε μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού και καρδιάς. Δίδονται παρακάτω περιληπτικά τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των μεγαλύτερων μελετών για κάθε ένδειξη.

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η προσωρινή ανάλυση μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης μελέτησε 110 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην tacrolimus ή στην κυκλοσπορίνη. Η 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. Μικρότερη συχνότητα επεισοδίων οξείας απόρριψης για την tacrolimus – έναντι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (11.5% έναντι 22.6%) και μικρότερη συχνότητα χρόνιας απόρριψης, το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (2.86% έναντι 8.57%), αναφέρθηκαν μέσα στον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου των ασθενών ήταν 80.8% για την tacrolimus και 83% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στην tacrolimus έναντι 67 ασθενών στην κυκλοσπορίνη. Η 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 δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 20 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου των ασθενών ήταν 83% για την tacrolimus και 71% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης, το ποσοστό επιβίωσης 2-ετών ήταν 76% και 66% αντίστοιχα. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης ανά 100 ασθενείς-ημέρες ήταν αριθμητικά μικρότερα στην tacrolimus (0.85 επεισόδια) από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1.09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχιολίτιδα εμφανίστηκε σε 21.7% των ασθενών της ομάδας που έλαβε tacrolimus σε σύγκριση με το 38.0% των ασθενών της ομάδας που έλαβε κυκλοσπορίνη (p = 0.025). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (n = 13) χρειάστηκε να μεταβούν στην tacrolimus από εκείνους που ήταν σε θεραπεία με tacrolimus και χρειάστηκε να μεταβούν στην κυκλοσπορίνη (n = 2) (p = 0.02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Σε μία ακόμη μελέτη σε δύο κέντρα, 26 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της tacrolimus έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η 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 δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 12 έως 15 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης 1-χρόνου ήταν 73.1% στην ομάδα της tacrolimus έναντι 79.2% της ομάδας 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%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Οι τρεις μελέτες έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης. Οι συχνότητες εμφάνισης οξείας απόρριψης

ήταν αριθμητικά μικρότερες με την tacrolimus και στις τρεις μελέτες ενώ μία από τις μελέτες ανέφερε σημαντικά μικρότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής βρογχολίτιδας με tacrolimus.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μία πολυκεντρική μελέτη περιελάμβανε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην tacrolimus (n=103) ή στην κυκλοσπορίνη (n=102). Η αρχική δόση tacrolimus από το στόμα κατά το πρωτόκολλο ήταν 0.2 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δοσολογίας με στόχο κατώτερα επίπεδα 8 έως 15 ng/ml μέχρι την Ημέρα 5 και 5 έως 10 ng/ml μετά το Μήνα 6. Η επιβίωση του παγκρέατος στον ένα 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. Σε σύνολο 34 ασθενών που άλλαξαν θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus, μόνο 6 ασθενείς με tacrolimus χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση της tacrolimus ως βασική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση εντέρου έδειξε ότι το πραγματικό 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 ένα χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια η αρχική δόση tacrolimus από το στόμα ήταν 0.3 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα συνεχώς βελτιώνονταν με την αυξανόμενη εμπειρία στη διάρκεια των 11 χρόνων. Μία ποικιλία καινοτομιών όπως οι τεχνικές για την έγκαιρη ανίχνευση Epstein-Barr (EBV) και CMV λοιμώξεων, για την προσθήκη μυελού των οστών, η συμπληρωματική χρήση του ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-2 daclizumab, η μικρότερη αρχική δοσολογία 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 όλο αυτό το διάστημα (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο η tacrolimus έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Μετά τη χορήγηση από το στόμα καψακίων <(Επινοηθείσα) ονομασία> οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) της tacrolimus στο αίμα επιτυγχάνονται περίπου μέσα σε 1-3 ώρες. Σε μερικούς ασθενείς η tacrolimus φαίνεται ότι απορροφάται συνεχώς για μεγάλο χρονικό διάστημα δίδοντας ένα σχετικά επίπεδο προφίλ απορρόφησης. Ο μέσος όρος της βιοδιαθεσιμότητας από το στόμα της tacrolimus κυμαίνεται από 20% - 25%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα (0.30 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, επίπεδα σταθερής κατάστασης του <(Επινοηθείσα) ονομασία> επιτεύχθηκαν μέσα σε 3 ημέρες στην πλειονότητα των ασθενών.

Σε υγιείς ανθρώπους, τα <(Επινοηθείσα) ονομασία> 0.5 mg, <(Επινοηθείσα) ονομασία> 1 mg και <(Επινοηθείσα) ονομασία> 5 mg Καψάκια, σκληρά αποδείχθηκαν βιοϊσοδύναμα, όταν χορηγήθηκαν σε ισοδύναμες δόσεις.

Ο βαθμός και η έκταση της απορρόφησης της tacrolimus είναι μεγαλύτερα σε νηστεία. Η παρουσία τροφής μειώνει τόσο το βαθμό όσο και την έκταση της απορρόφησης της tacrolimus και η επίδραση είναι περισσότερο έκδηλη μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η επίδραση ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες είναι λιγότερο έκδηλη.

Σε λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων, που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση, η βιοδιαθεσιμότητα του <(Επινοηθείσα) ονομασία>, που χορηγήθηκε από το στόμα, μειώθηκε όταν το φάρμακο χορηγήθηκε μετά από γεύμα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά (34% των θερμίδων). Παρατηρήθηκαν μειώσεις στις τιμές της AUC (27%) και του C_{max} (50%) και μία αύξηση στο t_{max} (173%) στο ολικό αίμα.

Σε μία μελέτη σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων σε σταθερή κατάσταση στους οποίους χορηγήθηκε <(Επινοηθείσα) ονομασία> αμέσως μετά από ένα συνηθισμένο continental πρόγευμα, η επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγήθηκε από το στόμα ήταν λιγότερο έκδηλη. Παρατηρήθηκαν μειώσεις στις τιμές της AUC (2 έως 12%) και C_{max} (15 έως 38%), και μία αύξηση στο t_{max} (38 έως 80%) στο ολικό αίμα.

Η λειτουργία της χολής δεν επηρεάζει την απορρόφηση του <(Επινοηθείσα) ονομασία>.

Υπάρχει ισχυρή αλληλεξάρτηση μεταξύ της AUC και των κατωτέρων επιπέδων στο ολικό αίμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των κατωτέρων επιπέδων στο ολικό αίμα παρέχει

λοιπόν μία καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

Κατανομή και απέκκριση

Στον άνθρωπο, η κατανομή της tacrolimus μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να χαρακτηριστεί ως διφασική.

Στη συστηματική κυκλοφορία, η tacrolimus συνδέεται ισχυρά με τα ερυθρά αιμοσφαίρια φθάνοντας σε μία αναλογία κατανομής 20:1 των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα. Στο πλάσμα, η tacrolimus συνδέεται εκτεταμένα (>98.8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη ορού και α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η tacrolimus κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση με βάση τις συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι περίπου 1300 l (σε υγιή άτομα). Τα αντίστοιχα στοιχεία με βάση το ολικό αίμα υπολογίστηκαν κατά μέσο όρο σε 47.6 l.

Η tacrolimus είναι μία ουσία με χαμηλό ποσοστό κάθαρσης. Σε υγιή άτομα, ο μέσος όρος της ολικής κάθαρσης (TBC) που υπολογίστηκε 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. Παιδιά-λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων εμφανίζουν TBC περίπου δύο φορές μεγαλύτερη από εκείνη των ενηλίκων ληπτών ηπατικών μοσχευμάτων. Παράγοντες όπως ο χαμηλός αιματοκρίτης και τα επίπεδα της πρωτεΐνης που έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της tacrolimus ή ο αυξημένος μεταβολισμός λόγω κορτικοστεροειδών θεωρούνται ως υπαίτιοι για τα υψηλότερα ποσοστά κάθαρσης που παρατηρήθηκαν μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της tacrolimus είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα ο μέσος όρος του χρόνου ημιζωής στο ολικό αίμα είναι περίπου 43 ώρες. Σε ενήλικες και παιδιά λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων υπολογίστηκε κατά μέσο όρο σε 11.7 ώρες και 12.4 ώρες αντίστοιχα, συγκρινόμενος με 15.6 ώρες σε ενήλικες λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Ο αυξημένος ρυθμός κάθαρσης επιφέρει μικρότερο χρόνο ημιζωής σε λήπτες μοσχευμάτων.

Μεταβολισμός και βιομετατροπή

Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4. Η tacrolimus μεταβολίζεται επίσης σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Υπάρχουν διάφοροι μεταβολίτες που έχουν προσδιορισθεί. Μόνο ένας από αυτούς έχει δείχθει ότι *in vitro* έχει ανοσοκατασταλτική δράση όμοια με εκείνη της tacrolimus. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή καμία ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες ανευρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική δράση της tacrolimus.

Απέκκριση

Μετά από ενδοφλέβια και χορήγηση από το στόμα σεσημασμένης με ¹⁴C tacrolimus, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας απεκκρίθηκε 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 απέκκριση: 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.

Παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Σε αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλέων συμπεριλαμβανομένης της γέννησης επηρεάστηκε σε τοξικές δόσεις και οι απόγονοι εμφάνισαν κατά τη γέννηση μείωση του βάρους, της βιωσιμότητας και της ανάπτυξης.

Παρατηρήθηκε σε αρουραίους μία βλαπτική επίδραση της tacrolimus στη γονιμότητα των αρρένων με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 0.5 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 0.5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

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)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

BLISTER FOIL 0.5 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 0.5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ 0.5 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

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

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 0.5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 1 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 1 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

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)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

BLISTER FOIL 1 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 1 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ 1 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

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

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 1 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 5 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

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)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ
ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

BLISTER FOIL 5 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΟΣ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ 5 mg ΚΑΨΑΚΙΑ

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

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα Ι – Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus
Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 5 mg/ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα Ι – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
[Η οδός χορήγησης να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

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)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}
Μετά την ανασύσταση: [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΥΣΙΓΓΑΣ 5 mg/ml ΠΥΚΝΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ

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

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

[Βλέπε Παράρτημα Ι – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Tacrolimus

Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {MM/EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

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

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I) 0.5 mg καψάκια σκληρά
Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I) 1 mg καψάκια σκληρά
Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I) 5 mg καψάκια σκληρά
[Βλέπε Παράρτημα I – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το <Επινοηθείσα ονομασία> και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το <Επινοηθείσα ονομασία>
3. Πώς να πάρετε το <Επινοηθείσα ονομασία>
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το <Επινοηθείσα ονομασία>
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το <Επινοηθείσα ονομασία> είναι ένα από τα φάρμακα της ομάδας που είναι γνωστά ως ανοσοκατασταλτικά. Μετά την μεταμόσχευση (π.χ. ήπαρ, νεφρός, καρδιά), το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας, θα προσπαθήσει να απορρίψει το νέο όργανο. Το <Επινοηθείσα ονομασία> χρησιμοποιείται για να ελέγξει αυτή την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος διευκολύνοντας έτσι τον οργανισμό σας να δεχθεί το μεταμοσχευθέν όργανο. Το <Επινοηθείσα ονομασία> συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που επίσης καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Μπορείτε επίσης να λάβετε το <Επινοηθείσα ονομασία> για απόρριψη σε εξέλιξη του μεταμοσχευθέντος ήπατος, νεφρού, καρδιάς ή άλλου οργάνου ή εάν το προηγούμενο φάρμακο που παίρνατε δεν μπορούσε να ελέγξει την αντίδραση αυτή του ανοσοποιητικού σας συστήματος μετά τη μεταμόσχευση.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

Μην πάρετε το <Επινοηθείσα ονομασία>

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην tacrolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του <Επινοηθείσα ονομασία>.
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό που ανήκει στην υποομάδα των μακρολιδικών αντιβιοτικών.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το <Επινοηθείσα ονομασία>

- Θα χρειάζεται να παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία> κάθε μέρα για όσο χρονικό διάστημα χρειάζεστε ανοσοκαταστολή για την πρόληψη απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας.

- Πρέπει να είστε σε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας.
- Ενώ παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία>, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε περιοδικά εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων, εξετάσεων αίματος, ούρων, καρδιακής λειτουργίας, οφθαλμολογικές και νευρολογικές εξετάσεις). Αυτό είναι πολύ φυσιολογικό και θα βοηθήσει το γιατρό σας να αποφασίσει για την πλέον κατάλληλη για εσάς δοσολογία του <Επινοηθείσα ονομασία>.
 - Παρακαλείσθε να αποφεύγετε τη λήψη σκευασμάτων φυτικής προέλευσης, π.χ. St. John's Wort (υπερικό ή βαλσαμόχορτο) ή οποιαδήποτε άλλα προϊόντα φυτικής προέλευσης επειδή αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και τη δόση του <Επινοηθείσα ονομασία> που χρειάζεται να πάρετε. Εάν αμφιβάλλετε παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε προϊόν ή σκεύασμα φυτικής προέλευσης.
 - Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή εάν έχετε μία νόσο η οποία μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας γιατί αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δόση του <Επινοηθείσα ονομασία> που λαμβάνετε.
 - Εάν έχετε διάρροια για περισσότερο από μια ημέρα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας, γιατί μπορεί να χρειασθεί να προσαρμόσει τη δόση του <Επινοηθείσα ονομασία> που λαμβάνετε.
 - Λόγω του πιθανού κινδύνου για κακοήθεις δερματικές αλλοιώσεις με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να φοράτε κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας ώστε να περιορίσετε την έκθεση σας στο ηλιακό φως και στην υπερώδη ακτινοβολία.
 - Εάν πρέπει να κάνετε κάποιον εμβολιασμό, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας προηγουμένως. Ο γιατρός σας θα σας πληροφορήσει για την καλύτερη σειρά ενεργειών.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και τα φυτικής προέλευσης.

Τα επίπεδα του <Επινοηθείσα ονομασία> στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από άλλα φάρμακα που παίρνετε και τα επίπεδα άλλων φαρμάκων στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από τη χρήση του <Επινοηθείσα ονομασία> και γι' αυτό μπορεί να απαιτηθεί αύξηση ή μείωση της δόσης του <Επινοηθείσα ονομασία>. Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα φάρμακα με δραστικές ουσίες, όπως:

- αντιμυκητιασικά φάρμακα και αντιβιοτικά ιδιαίτερα όσα ονομάζονται μακρολιδικά αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των λοιμώξεων π.χ. κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ισοαμυκίνη και ριφαμπικίνη
- αναστολείς της HIV πρωτεάσης π.χ. ριτοναβίρη
- την αντι-ελκωτική ουσία ομεπραζόλη
- ορμονοθεραπείες με αιθυνυλοιστραδιόλη (π.χ. αντισυλληπτικό χάπι χορηγούμενο από το στόμα) ή δαναζόλη
- φάρμακα για την υψηλή πίεση του αίματος ή για καρδιακά προβλήματα όπως η νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη
- φάρμακα γνωστά ως “στατίνες” που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
- τα αντιεπιληπτικά φάρμακα φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη
- τα κορτικοστεροειδή πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη
- το αντικαταθλιπτικό νεφαζοδόνη
- St. John's Wort (υπερικό ή βαλσαμόχορτο)

Το <Επινοηθείσα ονομασία> δεν πρέπει να λαμβάνεται με κυκλοσπορίνη.

Ο γιατρός σας πρέπει επίσης να ξέρει εάν παίρνετε συμπληρώματα καλίου ή καλιο-προστατευτικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη, τριαμερένη ή σπειρονολακτόνη), ορισμένα παυσίπονα (που ονομάζονται ΜΣΑΦ, π.χ. ιβουπροφαίνη), αντιπηκτικά, ή από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη, όταν παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Η χρήση της ιβουπροφαίνης, αμφοτερικίνης Β, αντιικών (π.χ. ακυκλοβίρης), μπορεί να επιδεινώσουν προβλήματα των νεφρών ή του νευρικού συστήματος όταν χρησιμοποιούνται μαζί με <Επινοηθείσα ονομασία>.

Λήψη του <Επινοηθείσα ονομασία> με τροφές και ποτά

Πρέπει γενικά να παίρνετε το <Επινοηθείσα ονομασία> με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 έως 3 ώρες μετά το γεύμα. Το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγονται ενώ λαμβάνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Κύηση και θηλασμός

Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό δεν πρέπει να θηλάζετε όταν παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εξαρτήματα ή μηχανές εάν αισθάνεστε ζάλη ή νύστα, ή έχετε πρόβλημα να βλέπετε καθαρά μετά από τη λήψη <Επινοηθείσα ονομασία>. Οι επιδράσεις αυτές παρατηρούνται πιο συχνά όταν το <Επινοηθείσα ονομασία> λαμβάνεται σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

Πάντοτε να παίρνετε το <Επινοηθείσα ονομασία> αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

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

0.075 – 0.30 mg ανά κιλό βάρους σώματος την ημέρα

ανάλογα με το μεταμοσχευθέν όργανο.

Η δόση εξαρτάται από τη γενική κατάσταση σας και από το ποιά άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα παίρνετε. Θα απαιτηθούν από το γιατρό σας τακτικές εξετάσεις αίματος για να καθοριστεί τη σωστή δόση και να προσαρμόσει τη δόση ανά διαστήματα. Μόλις η κατάσταση σας σταθεροποιηθεί, ο γιατρός θα μειώσει συνήθως τη δόση σας του <Επινοηθείσα ονομασία>. Ο γιατρός θα σας πει πόσα καψάκια ακριβώς να πάρετε και πόσο συχνά.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα, συνήθως το πρωί και το βράδυ. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μην καταπιείτε το αποξηραντικό που βρίσκεται μέσα στο σάκο αλουμινίου.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση <Επινοηθείσα ονομασία> από την κανονική

Εάν έχετε από λάθος πάρει πολύ μεγαλύτερη δόση <Επινοηθείσα ονομασία>, επισκεφθείτε το γιατρό σας ή επικοινωνήστε με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου σε εσάς νοσοκομείου αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το <Επινοηθείσα ονομασία>

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις μεμονωμένες δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν έχετε ξεχάσει να πάρετε τα καψάκια <Επινοηθείσα ονομασία>, περιμένετε μέχρι να φθάσει η ώρα της επόμενης δόσης και μετά συνεχίστε όπως πριν.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το <Επινοηθείσα ονομασία>

Η διακοπή της θεραπείας με <Επινοηθείσα ονομασία> 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 προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας .

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε περισσότερους από έναν στους δέκα ασθενείς.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν στους δέκα ασθενείς αλλά σε περισσότερους από έναν ανά εκατό ασθενείς.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν στους εκατό ασθενείς αλλά σε περισσότερους από έναν ανά χίλιους ασθενείς.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν ανά χίλιους ασθενείς αλλά σε περισσότερους από έναν ανά δέκα χιλιάδες ασθενείς.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν ανά δέκα χιλιάδες ασθενείς.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> μειώνει το μηχανισμό άμυνας του δικού σας οργανισμού και αναστέλλει την απόρριψη του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Συνεπώς, ο οργανισμός σας δεν θα είναι τόσο καλός όπως συνήθως είναι στο να καταπολεμά λοιμώξεις. Γι' αυτό μπορεί να είστε περισσότερο επιρρεπής σε λοιμώξεις από όσο συνήθως, ενώ παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Έχουν αναφερθεί καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα μετά από θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> σαν αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

- | | |
|-------------|---|
| συχνές: | μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων (αιμοπετάλια, ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια), αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, αλλαγές στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων |
| όχι συχνές: | αλλαγές στην πηκτικότητα, μείωση όλων των αιμοσφαιρίων |
| σπάνιες: | μικρές αιμορραγίες του δέρματος λόγω θρόμβων στο αίμα |

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

- | | |
|--------------|---|
| πολύ συχνές: | αύξηση σακχάρου στο αίμα, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση καλίου στο αίμα |
| συχνές: | μείωση μαγνησίου, φωσφορικών, καλίου, ασβεστίου ή νατρίου στο αίμα, μεγάλη αύξηση του όγκου των υγρών, αύξηση ουρικού οξέος ή λιπιδίων στο αίμα, ανορεξία, αυξημένη οξύτητα στο αίμα, άλλες αλλαγές στα άλατα του αίματος |
| όχι συχνές: | αφυδάτωση, μειωμένες πρωτεΐνες ή σάκχαρο στο αίμα, αυξημένα φωσφορικά στο αίμα |

Ψυχιατρικές διαταραχές

- | | |
|--------------|---|
| πολύ συχνές: | δυσκολία στον ύπνο |
| συχνές: | συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αλλαγές στη διάθεση, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, νοητικές διαταραχές |

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

- | | |
|--------------|---|
| πολύ συχνές: | τρόμος, κεφαλαλγία |
| συχνές: | σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, μυρμηκίαση και αιμωδία (μερικές φορές με πόνο) στα χέρια και στα πόδια, ζάλη, μειωμένη ικανότητα γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος |

όχι συχνές: κώμα, αιμορραγίες στον εγκέφαλο, εγκεφαλικό, παράλυση, διαταραχές του εγκεφάλου, ανωμαλίες του λόγου και της ομιλίας, προβλήματα μνήμης
σπάνιες: αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία
πολύ σπάνιες: μυϊκή αδυναμία

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: θόλωση της όρασης, αυξημένη ευαισθησία στο φως, διαταραχές των οφθαλμών
όχι συχνές: θολερότητα των φακών
σπάνιες: τύφλωση

Διαταραχές του ωτός

συχνές: εμβοή στα ώτα
όχι συχνές: μειωμένη ακοή
σπάνιες: κώφωση

Καρδιακές διαταραχές

συχνές: μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία της καρδιάς, ταχύτερος καρδιακός κτύπος
όχι συχνές: καρδιακή αρρυθμία, καρδιακή ανακοπή, μειωμένη λειτουργία της καρδιάς σας, διαταραχή του μυοκαρδίου, υπερτροφία μυοκαρδίου, εντονότερος καρδιακός κτύπος, διαταραχές ΗΚΓ, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και σφυγμός
σπάνιες: συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά
πολύ σπάνιες: μη φυσιολογικό ηχοκαρδιογράφημα

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές: υπέρταση
συχνές: αιμορραγία, μερική ή ολική απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, υπόταση
όχι συχνές: θρόμβος αίματος σε φλέβα των άκρων, καταπληξία(σοκ)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

συχνές: δύσπνοια, αλλοιώσεις στον πνευμονικό ιστό, συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα, φλεγμονή του φάρυγγα, βήχας, συμπτώματα όπως εκείνα της γρίπης
όχι συχνές: δυσκολίες στην αναπνοή, διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, άσθμα
σπάνιες: οξεία αναπνευστική δυσφορία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία
συχνές: φλεγμονές ή έλκη που προκαλούν κοιλιακούς πόνους ή διάρροια, αιμορραγίες στο στομάχι, φλεγμονές ή έλκη στο στόμα, συλλογή υγρού στην κοιλία, έμετος, κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, τυμπανισμός, φούσκωμα, ασχημάτιστα κόπρανα, προβλήματα στο στομάχι
όχι συχνές: απόφραξη του εντέρου, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αμυλάση στο αίμα, παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στον οισοφάγο, καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
σπάνιες: δημιουργία κύστης στο πάγκρεας

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές: διαταραχές των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα του δέρματος λόγω προβλημάτων του ήπατος, βλάβη στους ιστούς του ήπατος και φλεγμονή του ήπατος
σπάνιες: προβλήματα με τη ροή του αίματος στο ήπαρ
πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, στένωση του χοληφόρου πόρου

Διαταραχές του δέρματος

συχνές: κνησμός, εξάνθημα, απώλεια μαλλιών, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
όχι συχνές: δερματίτιδα, αίσθημα καύσου στο φως του ήλιου
σπάνιες: σοβαρή νόσος με σχηματισμό φυσαλίδων στο δέρμα, στόμα, μάτια και γεννητικά όργανα, αυξημένη τριχοφυΐα

Διαταραχές των οστών και των αρθρώσεων

συχνές: πόνος στις αρθρώσεις, στα άκρα ή στην πλάτη, μυϊκές κράμπες
όχι συχνές: διαταραχές στις αρθρώσεις

Διαταραχές των νεφρών, των ουροφόρων οδών και των γεννητικών οργάνων

πολύ συχνές: προβλήματα στους νεφρούς
συχνές: ανεπαρκής λειτουργία των νεφρών, μειωμένη παραγωγή ούρων, διαταραχές ή πόνος κατά την ούρηση
όχι συχνές: δυσκολία στην ούρηση, εμμηνορρυσία με πόνο και μη φυσιολογική αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση
πολύ σπάνιες: πόνος κατά την ούρηση με αίμα στα ούρα

Διαταραχές που επηρεάζουν τον οργανισμό γενικώς

συχνές: γενική αδυναμία, πυρετός, συλλογή υγρού στον οργανισμό σας, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση στο αίμα, αύξηση του βάρους, διαταραχές της αίσθησης της θερμοκρασίας
όχι συχνές: ανεπάρκεια ορισμένων οργάνων, νόσος σαν τη γρίπη, αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη και στο κρύο, αίσθημα πίεσης στο θώρακα σας, φοβία ή διαταραχή του συναισθήματος, αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, απώλεια βάρους
σπάνιες: δίψα, κατάπτωση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος
πολύ σπάνιες: αυξημένα επίπεδα λίπους στους ιστούς

Διαταραχές του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας

συχνές: ανεπαρκής λειτουργία του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

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

Να μη χρησιμοποιείτε το <Επινοηθείσα ονομασία> μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά {συντομογραφία που χρησιμοποιείται για την ημερομηνία λήξης [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το <Επινοηθείσα ονομασία>

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του <Επινοηθείσα ονομασία> και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι εγκεκριμένο στα Κράτη Μέλη των Ευρωπαϊκών Χωρών Οικονομικής Συνεργασίας με την ακόλουθη ονομασία:

Prograf:

Αυστρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Γερμανία, Ελλάδα, Ισπανία, Φινλανδία, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Σλοβακία, Σλοβενία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο.

Prograft:

Βέλγιο, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

**Prograf και σχετιζόμενες ονομασίες (βλέπε Παράρτημα I) 5 mg/ml πυκνό διάλυμα για
παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα I – να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Tacrolimus**

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το <Επινοηθείσα ονομασία> και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το <Επινοηθείσα ονομασία>
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το <Επινοηθείσα ονομασία>
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το <Επινοηθείσα ονομασία>
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ> ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το <Επινοηθείσα ονομασία> είναι ένα από τα φάρμακα της ομάδας που είναι γνωστά ως ανοσοκατασταλτικά. Μετά την μεταμόσχευση (π.χ. ήπαρ, νεφρός, καρδιά), το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας, θα προσπαθήσει να απορρίψει το νέο όργανο. Το <Επινοηθείσα ονομασία> χρησιμοποιείται για να ελέγξει αυτή την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος διευκολύνοντας έτσι τον οργανισμό σας να δεχθεί το μεταμοσχευθέν όργανο. Το <Επινοηθείσα ονομασία> συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που επίσης καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Μπορείτε επίσης να λάβετε το <Επινοηθείσα ονομασία> για απόρριψη σε εξέλιξη του μεταμοσχευθέντος ήπατος, νεφρού, καρδιάς ή άλλου οργάνου ή εάν το προηγούμενο φάρμακο που παίρνατε δεν μπορούσε να ελέγξει την αντίδραση αυτή του ανοσοποιητικού σας συστήματος μετά τη μεταμόσχευση.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

Μην χρησιμοποιήσετε το <Επινοηθείσα ονομασία>

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην tacrolimus ή σε οποιοδήποτε αντιβιοτικό που ανήκει στην υποομάδα των μακρολιδικών αντιβιοτικών.
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό <Να εφαρμοσθεί σε εθνικό επίπεδο – συγκεκριμένα στο polyoxyethylene hydrogenated castor oil ή σε παρόμοιες ουσίες.>

Προσέξτε ιδιαίτερα με το <Επινοηθείσα ονομασία>

- Ενώ λαμβάνετε <Επινοηθείσα ονομασία>, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε

περιοδικά εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων, εξετάσεων αίματος, ούρων, καρδιακής λειτουργίας, οφθαλμολογικές και νευρολογικές εξετάσεις). Αυτό είναι πολύ φυσιολογικό και θα βοηθήσει το γιατρό σας να αποφασίσει για την πλέον κατάλληλη για εσάς δοσολογία του <Επινοηθείσα ονομασία>.

- Παρακαλείσθε να αποφεύγετε τη λήψη σκευασμάτων φυτικής προέλευσης, π.χ. St. John's Wort (υπερικό ή βαλσαμόχορτο) ή οποιαδήποτε άλλα προϊόντα φυτικής προέλευσης επειδή αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και τη δόση του <Επινοηθείσα ονομασία> που χρειάζεται να πάρετε. Εάν αμφιβάλλετε παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε προϊόν ή σκεύασμα φυτικής προέλευσης.
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή εάν έχετε μία νόσο η οποία μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας γιατί αυτό μπορεί να επηρεάσει τη δόση του <Επινοηθείσα ονομασία> που λαμβάνετε.
- Εάν έχετε διάρροια για περισσότερο από μια ημέρα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας, γιατί μπορεί να χρειασθεί να προσαρμόσει τη δόση του <Επινοηθείσα ονομασία> που λαμβάνετε.
- Λόγω του πιθανού κινδύνου για κακοήθεις δερματικές αλλοιώσεις με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, πρέπει να φοράτε κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας ώστε να περιορίσετε την έκθεση σας στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία.
- Εάν πρέπει να κάνετε κάποιον εμβολιασμό, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας προηγουμένως. Ο γιατρός σας θα σας πληροφορήσει για την καλύτερη σειρά ενεργειών.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και φυτικής προέλευσης.

Τα επίπεδα του <Επινοηθείσα ονομασία> στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από άλλα φάρμακα που παίρνετε και τα επίπεδα άλλων φαρμάκων στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από τη χρήση του <Επινοηθείσα ονομασία> και γι' αυτό μπορεί να απαιτηθεί αύξηση ή μείωση της δόσης του <Επινοηθείσα ονομασία>. Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα φάρμακα με δραστικές ουσίες, όπως:

- αντιμυκητιασικά φάρμακα και αντιβιοτικά ιδιαίτερα όσα ονομάζονται μακρολιδικά αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των λοιμώξεων π.χ. κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ισοαμυκίνη και ριφαμπικίνη
- αναστολείς της HIV πρωτεάσης π.χ. ριτοναβίρη
- την αντι-ελκωτική ουσία ομεπραζόλη
- ορμονοθεραπείες με αιθυνυλοιστραδιόλη (π.χ. αντισυλληπτικό χάπι χορηγούμενο από το στόμα) ή δαναζόλη
- φάρμακα για την υψηλή πίεση του αίματος ή για καρδιακά προβλήματα όπως η νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη
- φάρμακα γνωστά ως “στατίνες” που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων
- τα αντιεπιληπτικά φάρμακα φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη
- τα κορτικοστεροειδή πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη
- το αντικαταθλιπτικό νεφαζοδόνη
- St. John's Wort (υπερικό ή βαλσαμόχορτο)

Το <Επινοηθείσα ονομασία> δεν πρέπει να λαμβάνεται με κυκλοσπορίνη.

Ο γιατρός σας πρέπει επίσης να ξέρει εάν παίρνετε συμπληρώματα καλίου ή καλιο-προστατευτικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετένη ή σπειρονολακτόνη), ορισμένα παυσίπονα (που ονομάζονται ΜΣΑΦ, π.χ. ιβουπροφαίνη), αντιπηκτικά, ή από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη, όταν λαμβάνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Η χρήση της ιβουπροφαίνης, αμφοτερικίνης Β, αντικών (π.χ. ακυκλοβίρης), μπορεί να επιδεινώσουν προβλήματα των νεφρών ή του νευρικού συστήματος όταν χρησιμοποιούνται μαζί με <Επινοηθείσα

ονομασία>.

Χρήση του <Επινοηθείσα ονομασία> με τροφές και ποτά

Το γκρέιπφρουτ και ο χυμός γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγονται ενώ χρησιμοποιείτε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Κύηση και θηλασμός

Εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό δεν πρέπει να θηλάζετε όταν παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του <Επινοηθείσα ονομασία>

- Το <Επινοηθείσα ονομασία> περιέχει polyoxyethylene hydrogenated castor oil που μπορεί, σε μικρό αριθμό ασθενών, να επιφέρει σοβαρή αλλεργική αντίδραση. Εάν έχετε αντιμετωπίσει τέτοιο πρόβλημα παλαιότερα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- Το περιεχόμενο σε αιθανόλη (638 mg ανά ml) του <Επινοηθείσα ονομασία> 5 mg/ml Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

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

0.01-0.10mg ανά κιλό βάρους σώματος την ημέρα

ανάλογα με το μεταμοσχευθέν όργανο.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για ενδοφλέβια έγχυση μόνο μετά από αραίωση. Θα λαμβάνετε το <Επινοηθείσα ονομασία> σε συνεχή 24ωρη έγχυση και ποτέ σαν σύντομη ένεση.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> μπορεί να προκαλέσει ήπιο ερεθισμό εάν η έγχυση δεν γίνει κατ' ευθείαν μέσα στη φλέβα.

Η θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> δεν πρέπει να συνεχίζεται για περισσότερο από 7 ημέρες. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει για τη συνέχεια <Επινοηθείσα ονομασία> καψάκια.

Η δόση εξαρτάται από τη γενική κατάσταση σας και από το ποιά άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα παίρνετε. Θα απαιτηθούν από το γιατρό σας τακτικές εξετάσεις αίματος για να καθορίσει τη σωστή δόση και να προσαρμόσει τη δόση ανά διαστήματα.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση <Επινοηθείσα ονομασία> από την κανονική

Εάν έχετε λάβει πολύ μεγαλύτερη δόση <Επινοηθείσα ονομασία>, ο γιατρός σας θα προσαρμόσει την επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το <Επινοηθείσα ονομασία>

Η διακοπή της θεραπείας με <Επινοηθείσα ονομασία> 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 προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας .

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:
Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε περισσότερους από έναν στους δέκα ασθενείς.
Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν στους δέκα ασθενείς αλλά σε περισσότερους από έναν ανά εκατό ασθενείς.
Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν στους εκατό ασθενείς αλλά σε περισσότερους από έναν ανά χίλιους ασθενείς.
Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν ανά χίλιους ασθενείς αλλά σε περισσότερους από έναν ανά δέκα χιλιάδες ασθενείς.
Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε λιγότερους από έναν ανά δέκα χιλιάδες ασθενείς.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> μειώνει το μηχανισμό άμυνας του δικού σας οργανισμού και αναστέλλει την απόρριψη του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Συνεπώς, ο οργανισμός σας δεν θα είναι τόσο καλός όπως συνήθως είναι στο να καταπολεμά λοιμώξεις. Γι' αυτό μπορεί να είστε περισσότερο επιρρεπής σε λοιμώξεις από όσο συνήθως, ενώ παίρνετε <Επινοηθείσα ονομασία>.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Έχουν αναφερθεί καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα μετά από θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> σαν αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές: μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων (αιμοπετάλια, ερυθρά ή λευκά αιμοσφαίρια), αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, αλλαγές στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων
όχι συχνές: αλλαγές στην πήκτικότητα, μείωση όλων των αιμοσφαιρίων
σπάνιες: μικρές αιμορραγίες του δέρματος λόγω θρόμβων στο αίμα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές: αύξηση σακχάρου στο αίμα, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση καλίου στο αίμα
συχνές: μείωση μαγνησίου, φωσφορικών, καλίου, ασβεστίου ή νατρίου στο αίμα, μεγάλη αύξηση του όγκου των υγρών, αύξηση ουρικού οξέος ή λιπιδίων στο αίμα, ανορεξία, αυξημένη οξύτητα στο αίμα, άλλες αλλαγές στα άλατα του αίματος
όχι συχνές: αφυδάτωση, μειωμένες πρωτεΐνες ή σάκχαρο στο αίμα, αυξημένα φωσφορικά στο αίμα

Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές: δυσκολία στον ύπνο
συχνές: συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αλλαγές στη διάθεση, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, νοητικές διαταραχές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές: τρόμος, κεφαλαλγία
συχνές: σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, μυρμηκίαση και αιμωδία (μερικές φορές με πόνο) στα χέρια και στα πόδια, ζάλη, μειωμένη ικανότητα γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος
όχι συχνές: κώμα, αιμορραγίες στον εγκέφαλο, εγκεφαλικό, παράλυση, διαταραχές του εγκεφάλου, ανωμαλίες του λόγου και της ομιλίας, προβλήματα μνήμης
σπάνιες: αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία
πολύ σπάνιες: μυϊκή αδυναμία

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: θόλωση της όρασης, αυξημένη ευαισθησία στο φως, διαταραχές των οφθαλμών

όχι συχνές: θολερότητα των φακών
σπάνιες: τύφλωση

Διαταραχές του ωτός

συχνές: εμβοή στα ώτα
όχι συχνές: μειωμένη ακοή
σπάνιες: κώφωση

Καρδιακές διαταραχές

συχνές: μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία της καρδιάς, ταχύτερος καρδιακός κτύπος
όχι συχνές: καρδιακή αρρυθμία, καρδιακή ανακοπή, μειωμένη λειτουργία της καρδιάς σας, διαταραχή του μυοκαρδίου, υπερτροφία μυοκαρδίου, εντονότερος καρδιακός κτύπος, διαταραχές ΗΚΓ, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και σφυγμός
σπάνιες: συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά
πολύ σπάνιες: μη φυσιολογικό ηχοκαρδιογράφημα

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές: υπέρταση
συχνές: αιμορραγία, μερική ή ολική απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, υπόταση
όχι συχνές: θρόμβος αίματος σε φλέβα των άκρων, καταπληξία(σοκ)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

συχνές: δύσπνοια, αλλοιώσεις στον πνευμονικό ιστό, συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα, φλεγμονή του φάρυγγα, βήχας, συμπτώματα όπως εκείνα της γρίπης
όχι συχνές: δυσκολίες στην αναπνοή, διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, άσθμα
σπάνιες: οξεία αναπνευστική δυσφορία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία
συχνές: φλεγμονές ή έλκη που προκαλούν κοιλιακούς πόνους ή διάρροια, αιμορραγίες στο στομάχι, φλεγμονές ή έλκη στο στόμα, συλλογή υγρού στην κοιλία, έμετος, κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, τυμπανισμός, φούσκωμα, ασχημάτιστα κόπρανα, προβλήματα στο στομάχι
όχι συχνές: απόφραξη του εντέρου, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αμυλάση στο αίμα, παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στον οισοφάγο, καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου
σπάνιες: δημιουργία κύστης στο πάγκρεας

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές: διαταραχές των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα του δέρματος λόγω προβλημάτων του ήπατος, βλάβη στους ιστούς του ήπατος και φλεγμονή του ήπατος
σπάνιες: προβλήματα με τη ροή του αίματος στο ήπαρ
πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια, στένωση του χοληφόρου πόρου

Διαταραχές του δέρματος

συχνές: κνησμός, εξάνθημα, απώλεια μαλλιών, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
όχι συχνές: δερματίτιδα, αίσθημα καύσου στο φως του ήλιου
σπάνιες: σοβαρή νόσος με σχηματισμό φυσαλίδων στο δέρμα, στόμα μάτια και γεννητικά όργανα, αυξημένη τριχοφυΐα

Διαταραχές των οστών και των αρθρώσεων

συχνές: πόνος στις αρθρώσεις, στα άκρα ή στην πλάτη, μυϊκές κράμπες
όχι συχνές: διαταραχές στις αρθρώσεις

Διαταραχές των νεφρών, των ουροφόρων οδών και των γεννητικών οργάνων

πολύ συχνές: προβλήματα στους νεφρούς

συχνές: ανεπαρκής λειτουργία των νεφρών, μειωμένη παραγωγή ούρων, διαταραχές ή πόνος κατά την ούρηση
 όχι συχνές: δυσκολία στην ούρηση, εμμηνορρυσία με πόνο και μη φυσιολογική αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση
 πολύ σπάνιες: πόνος κατά την ούρηση με αίμα στα ούρα

Διαταραχές που επηρεάζουν τον οργανισμό γενικώς

συχνές: γενική αδυναμία, πυρετός, συλλογή υγρού στον οργανισμό σας, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση στο αίμα, αύξηση του βάρους, διαταραχές της αίσθησης της θερμοκρασίας
 όχι συχνές: ανεπάρκεια ορισμένων οργάνων, νόσος σαν τη γρίπη, αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη και στο κρύο, αίσθημα πίεσης στο θώρακα σας, φοβία ή διαταραχή του συναισθήματος, αυξημένα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα, απώλεια βάρους
 σπάνιες: δίψα, κατάπτωση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος
 πολύ σπάνιες: αυξημένα επίπεδα λίπους στους ιστούς

Διαταραχές του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας

συχνές: ανεπαρκής λειτουργία του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ <ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ>

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

Να μη χρησιμοποιείτε το <Επινοηθείσα ονομασία> μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά {συντομογραφία που χρησιμοποιείται για την ημερομηνία λήξης [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το <Επινοηθείσα ονομασία>

- Η δραστική ουσία είναι tacrolimus
- Τα άλλα συστατικά είναι [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

Εμφάνιση του <Επινοηθείσα ονομασία> και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι εγκεκριμένο στα Κράτη Μέλη των Ευρωπαϊκών Χωρών Οικονομικής Συνεργασίας με την ακόλουθη ονομασία:

Prograf:

Αυστρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Γερμανία, Ελλάδα, Ισπανία, Φινλανδία, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ιταλία, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Σλοβακία, Σλοβενία, Σουηδία,

Ηνωμένο Βασίλειο.

Prograft:

Βέλγιο, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.