

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 0.5 mg tacrolimus (bħala monoidrat).

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull kapsula fiha 51.09 mg lactose

Il-linka użata għall-istampar fuq il-kapsula fiha traċċi ta' soja lecithin (0.48% tal-kompożizzjoni kollha tal-linka għall-istampar).

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 1 mg tacrolimus (bħala monoidrat).

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull kapsula fiha 102.17 mg lactose. Il-linka użata għall-istampar fuq il-kapsula fiha traċċi ta' soja lecithin (0.48% tal-kompożizzjoni kollha tal-linka għall-istampar).

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 3 mg tacrolimus (bħala monoidrat).

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull kapsula fiha 306.52 mg lactose.

Il-linka użata għall-istampar fuq il-kapsula fiha traċċi ta' soja lecithin (0.48% tal-kompożizzjoni kollha tal-linka għall-istampar).

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 5 mg tacrolimus (bħala monoidrat).

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull kapsula fiha 510.9 mg lactose.

Il-linka użata għall-istampar fuq il-kapsula fiha traċċi ta' soja lecithin (0.48% tal-kompożizzjoni kollha tal-linka għall-istampar).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod.

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, b'"0.5 mg" miktuba bl-aħmar fuq l-għatu isfar ċar tal-kapsula u b'"★ 647" fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad.

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, b'"1 mg" miktuba bl-aħmar fuq l-għatu abjad tal-kapsula u b'"★ 677" fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad.

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, b'"3 mg" miktuba bl-aħmar fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula u b'"★ 637" fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad.

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, b'“5 mg” miktuba bl-aħmar fuq l-ġhatu aħmar fil griż tal-kapsula u b'“★ 687” fuq l-ġhatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-profilassi tar-rifjut ta' trapjant fl-adulti li jirċievu allograft ta' kilwa jew tal-fwied.

Il-kura għar-rifjut tal-allograft li tkun reżistenti għall-kura bi prodotti mediċinali immunosuppressivi oħra f'pazjenti adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Advagraf, huwa formulazzjoni ta' tacrolimus, li jittiehed mill-ħalq darba kuljum. Terapija b'Advagraf teħtieġ monitoraġġ bir-reġqa minn persunal adegwament ikkwalifikat u attrezzat. Dan il-prodott mediċinali għandu jinghata biss, u l-bidliet fit-terapija immunosuppressiva jinbdew, minn tobba ta' esperjenza fit-terapija immunosuppressiva u fl-immaniġġar ta' pazjenti li kellhom trapjant

Tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taħt superviżjoni ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus bejn dik b'rilaxx immedjat u dik b'rilaxx prolongat jista' jkun ta' ħsara. Dan jista' jwassal għal rifjut tal-graft jew għal żieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi, inklużi nuqqas jew żieda fl-immunosuppressjoni, minħabba differenzi klinikament rilevanti fl-espożizzjoni sistemika għal tacrolimus. Pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bid-doża korrispondenti ta' kuljum; tibdil fil-formulazzjoni jew fid-dożaġġ irid isehħ biss taħt superviżjoni mill-qrib tal-ispeċjalista tat-trapjanti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Wara li jsir tibdil għal xi formulazzjoni alternattiva, irid isir monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina u d-doża trid tiġi rranġata b'mod li jiġi żgurat li l-espożizzjoni sistemika għal tacrolimus qed tinżamm.

Pożoloġija

Id-doži rakkomandati fil-bidu li jidhru hawn taħt huma maħsuba biex iservu biss ta' linja gwida. Fl-ewwel żmien wara l-operazzjoni Advagraf jinghata regolari flimkien ma' agenti immunosuppressivi oħra. Id-doża tista' tvarja skont ir-reġimen immunosuppressiv magħżul. Id-doża ta' Advagraf trid tkun l-ewwelnett mibnija fuq stimi kliniċi ta' kemm hu tollerabbli jew rifjutat f'kull pazjent individwali, megħjun bil-monitoraġġ tal-livelli tad-demem (ara taħt “Monitoraġġ Terapewtiku tal-Mediċina”). Jekk jidhru xi sinjali kliniċi ta' rifjut, għandha titqies bidla fir-reġimen immunosuppressiv.

F'pazjenti bi trapjant tal-kliewi u tal-fwied *de novo*, l-AUC₀₋₂₄ ta' tacrolimus għal Advagraf fl-Ewwel Jum kien ta' 30% u 50% inqas rispettivament, meta mqabbel ma' doži ekwivalenti għal dawk tal-kapsuli b'rilaxx immedjat (Prograf). Mar-raba' jum l-espożizzjoni sistemika kif imkejla mil-livelli minimi hi simili kemm għall-pazjenti li għamru trapjant tal-kliewi kif ukoll għal dawk li kellhom trapjant tal-fwied biż-żewġ formulazzjonijiet. Fl-ewwel ġimagħtejn ta' wara t-trapjant jeħtieġ li jsir monitoraġġ sikwit u b'ċerta attenzjoni tal-livelli minimi ta' tacrolimus b'Advagraf rakkomandat biex jiġi żgurat li qed tinghata biżżejjed mill-mediċina fil-perjodu immedjatament wara t-trapjant. Billi tacrolimus hu sustanza li titneħħa bil-mod, l-aġġustamenti tad-doża ta' Advagraf jistgħu jieħdu diversi ġranet qabel ma tinlaħaq doża fissa.

Biex tnaqqas ir-rifjut tat-trapjant trid tibqa' żżomm l-immunosuppressjoni u għaldaqstant ma jista' jinghata l-ebda limitu fuq kemm tibqa' għaddej bit-terapija orali.

Profilassi kontra r-rifjut tat-trapjant tal-kliewi

Il-kura b'Advagraf għandha tibda b'doża ta' 0.20 –0.30 mg/kg/kuljum darba kuljum filgħodu. Għandha tibda tinghata fi żmien 24 siegħa mill-operazzjoni.

Normalment id-doża ta' Advagraf titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Jista' jkun li f'ċerti każi titwaqqaf xi kura immunosuppressiva oħra, li tkun qiegħed tingħata flimkien ma' Advagraf, u b'hekk tgħaddi għal monoterapija b' Advagraf. Titjib fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jistgħu jkunu meħtieġa aktar tibdiliet fid-doża.

Profilassi kontra r-rifjut tat-trapjant tal-fwied

Il-kura b' Advagraf għandha tibda b' doża ta' 0.10–0.20 mg/kg/kuljum darba kuljum filgħodu. Għandha tibda tingħata minn bejn 12-il siegħa sa 18-il siegħa mill-operazzjoni.

Normalment id-doża ta' Advagraf titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Jista' jkun li f'ċerti każi titwaqqaf xi kura immunosuppressiva oħra, li tkun qiegħed tingħata flimkien ma' Advagraf u tgħaddi għal monoterapija b' Advagraf. It-titjib fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jkun li jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jista' jwassal għal ħtieġa ta' aktar tibdil fid-doża.

Pazjenti kkurati b' Prograf li jaqilbu għal Advagraf

Pazjenti bi trapjant allograft li kienu fuq doża ta' kapsuli Prograf darbtejn kuljum u jkollhom bżonn jaqilbu għal Advagraf darba kuljum għandhom jibdedu b' doża totali ta' 1:1 (mg:mg) kuljum. Advagraf għandu jingħata filgħodu.

F'pazjenti stabbli li qalbu minn kapsuli Prograf (darbtejn kuljum) għal Advagraf (darba kuljum) fuq bażi ta' doża totali kuljum ta' 1:1 (mg:mg), l-esponiment sistemiku għal tacrolimus (AUC_{0-24}) għal Advagraf kien bejn wieħed u ieħor 10% inqas minn dak għal Prograf. Ir-relazzjoni bejn l-inqas livelli ta' tacrolimus (C_{24}) u l-espożizzjoni sistemika (AUC_{0-24}) għal Advagraf tixbaħ ħafna lil dik ta' Prograf. Qabel ma ssir il-bidla mill-kapsuli Prograf għal Advagraf, għandhom jitkejlu l-inqas livelli ta' tacrolimus u fi żmien ġimagħtejn wara li tkun saret il-qalba. Wara li ssir il-bidla, għandhom jiġu ċċekkjati l-livelli minimi ta' tacrolimus u jekk ikun hemm bżonn isiru l-aġġustamenti meħtieġa biex tinzamm espożizzjoni sistemika simili. Għandhom isiru l-aġġustamenti fid-doża biex jiġi żgurat li tinzamm l-istess espożizzjoni sistemika

Bidla minn ciclosporin għal tacrolimus

Għandha tingħata attenzjoni meta pazjenti mdrrija fuq terapija bbażata fuq ciclosporin taqlibhom għall-kura bbażata fuq tacrolimus (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Mhuwiex rakkomandat li ciclosporin u tacrolimus jingħataw flimkien. Il-kura b' Advagraf għandha tinbeda wara li jitqiesu l-koncentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk ikun hemm livelli għoljin ta' ciclosporin fid-demm id-dożaġġ għandu jithalla għal aktar tard. Il-kura bbażata fuq tacrolimus, fil-prattika tibda minn bejn 12-il siegħa sa 24 siegħa wara li jkun twaqqaf ciclosporin. Il-monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm għandhom jitkomplew wara l-qalba għax tista' tiġi affettwata t-tneħħija ta' ciclosporin mill-ġisem.

Trattament tar-rifjut tat-trapjant

Żidiet fid-doži ta' tacrolimus, terapija supplementari kortikosteroidika, kif ukoll l-introduzzjoni ta' korsijiet qosra ta' antikorpi mono-/poliklonali kollha nużaw biex jikkontrollaw episodji ta' rifjut. Jekk jidhru sinjali ta' tossiċità bħal reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.8) jista' jkun li d-doża ta' Advagraf jkollha titnaqqas.

Trattament tar-rifjut wara trapjant tal-kliwi jew tal-fwied

Biex taqleb minn immunosuppressanti oħra għal Advagraf darba kuljum, trid tibda l-kura bid-doża orali rakkomandata fit-trapjant tal-kliwi u tal-fwied rispettivament għall-profilassi ta' rifjut tat-trapjant.

Trattament tar-rifjut wara trapjant tal-qalb

F'pazjenti adulti li jkunu qalbu għal Advagraf, għandha tingħata doża orali inizjali ta' 0.15 mg/kg/kuljum, darba kuljum filgħodu.

Trattament tar-rifjut ta' allograft wara trapjanti ta' allografts oħra

Għalkemm ma hemm ebda esperjenza klinika b' Advagraf f'pazjenti li għamlu trapjant tal-pulmun, tal-frixa jew tal-intestini (msaren), Prograf intuża f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun b' doża mill-

ħalq li bdiet bi 0.10 - 0.15 mg/kg/kuljum, f'pazjenti bi trapjant tal-pancreas b'doħa mill-ħalq li bdiet bi 0.2 mg/kg/kuljum u f'pazjenti bi trapjant intestinali b'doħa mill-ħalq li bdiet bi 0.3 mg/kg/kuljum.

Monitoraġġ terawpetiku tal-medicina

Id-doħaġġ ġhandu jġi primarjament ibbaħat fuq evalwazzjoni klinika ta' kemm jista' jkun hemm rifjut jew tollerabbilità f'kull pazjent individwali meġħjun bil-monitoraġġ tal-livelli minimi ta' tacrolimus meħtieġa fid-demm sħiħ.

Bħala ġħajnuna biex id-doħa tittieħed aħjar, hemm diversi immunasaġġi li jiddeterminaw il-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm sħiħ. It-tqabbil tal-koncentrazzjonijiet mil-letteratura ppubblikata ġħal valuri miksuba individwalment fil-prattika klinika ġħandhom jitqiesu sewwa u jithaddem l-ġħarfien tal-metodu tal-analiżi. Fil-prattika klinika tal-lum, il-monitoraġġ tal-livelli fid-demm sħiħ isir bil-metodu tal-immunassaġġ. Ir-relazzjoni li hemm bejn l-inqas livelli ta' tacrolimus (C_{24}) u l-espożizzjoni sistemika (AUC_{0-24}) huma simili bejn iż-żewġ formulazzjonijiet ta' Advagraf u ta' Prograf.

Il-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demm ġħandhom ikunu mmonitorjati matul iż-żmien ta' wara t-trapjant. Il-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demm, ġħandhom jittieħdu 24 sieġħa wara li tittieħed id-doħa ta' Advagraf, eħatt qabel id-doħa li jkun imiss. Tajjeb li jittieħdu sikwit il-livelli minimi fl-ewwel ġimagaħtejn wara t-trapjant, u jkomplu perjodikament matul it-terapija ta' manteniment. L-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm ġħandhom ikunu mmonitorjati mil-qrib anke wara li ssir il-bidla minn Prograf ġħal Advagraf, l-aġġustamenti fid-doħa, bidliet fir-reġimen immunosuppressiv, jew l-ġħoti flimkien ma' sustanzi li jistġħu jibdlu l-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm sħiħ (ara sezzjoni 4.5). Il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-livelli tad-demm ġħandha tkun ibbaħata fuq il-ħtiġiet kliniħi. Billi tacrolimus huwa sustanza li jitneħħa bil-mod, ġħandu mnejn li wara l-aġġustamenti meħtieġa fid-doħa ta' Advagraf jġħaddu bosta ġranet qabel ma jintlahaq il-livell fiss mixtieq.

Dejta minn studji kliniħi tissugġerixxi li wieħed jista' jirnexxilu jimmanigġa l-parti l-kbira tal-pazjenti jekk il-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demm jinżammu taħt 1-20 ng/ml. Meta tipprova tifhem il-livelli fid-demm sħiħ trid tqis il-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Fil-prattika klinika, il-livelli minimi fid-demm sħiħ kienu ġeneralment fil-medda ta' bejn il-5 u 1-20 ng/ml f'dawk li rċewew trapjant tal-fwied u bejn l-10 u 1-20 ng/ml f'dawk li rċewew trapjant tal-kliewi u tal-qalb kmieni fl-ewwel żmien wara li jkun sar it-trapjant. Matul it-terapija sussegwenti ta' manteniment, il-koncentrazzjonijiet fid-demm kienu ġeneralment fil-medda ta' bejn il-5 u 1-15 ng/ml f'dawk il-pazjenti li rċewew trapjant tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb.

Popolazzjonijiet speħjali

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' tnaqqis tad-doħa biex ikunu jistġħu jinżammu l-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demm meħtieġa skont il-medda u l-mira rakkomandati.

Indeboliment renali

Billi l-farmakokinetika ta' tacrolimus mhijiex affettwata mill-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2), m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doħa. Madankollu minħabba l-potenzjal nefrotossiku ta' tacrolimus huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi l-koncentrazzjonijiet tas-serial serum tal-kreatinina, il-kalkolu ta' kif qed titneħħa l-kreatinina u l-monitoraġġ ta' kemm qed toħroġ awrina).

Ir-raħza

Meta mqabbla ma' pazjenti Kawkaħi, pazjenti suwed jista' jkun li jeħtieġu doħi oġħla ta' tacrolimus biex jilħqu livelli minimi simili.

Sess

M'hemmx evidenza li l-pazjenti rġiel u nisa jeħtieġu doħi differenti biex jilħqu livelli minimi simili.

Nies anzjani

S'issa m'hemmx evidenza li d-doża f'nies anzjani għandha tkun adattata għalihom.

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Advagraf fit-tfal taħt it-18-il sena ma g'ewx determinati s'issa. Dejta limitata hija disponibbli imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Advagraf huwa formolazzjoni orali ta' tacrolimus li tittiehed darba kuljum. Huwa rakkomandat li d-doża orali ta' kuljum ta' Advagraf tingħata darba kuljum filgħodu. Advagraf, kapsuli ibsin li jerħu l-medicina bil-mod, għandhom jittiehdu fil-pront wara li jinħarġu mill-folja. Il-pazjenti għandhom jiġu avzati biex ma jibilgħux id-desikkant. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu *shah* b'xi likwidu (preferibbilment bl-ilma). Biex jintlaħaq assorbiment massimu mill-ġisem, Advagraf għandu jingħata generalment jittiehed fuq stonku vojta jew almenu siegħa qabel jew minn sagħtejn sa tliet sigħat wara l-ikel (ara sezzjoni 5.2). Jekk pazjent jinsa jieħu d-doża ta' filgħodu, għandu jieħu dik id-doża kemm jista' jkun malajr dakinhar stess. Ma għandux jieħu doża doppja l-għada filgħodu.

F'pazjenti li, fiż-żmien immedjat wara t-trapjant, ma jkunux jistgħu jieħdu prodotti mediċinali minn ħalqhom, tista' tinbidelhom il-kura b'tacrolimus mill-vina (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Prograf 5mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) f'doża ta' bejn wieħed u ieħor 1/5 (wieħed minn ħamsa) tad-doża rakkomandata biex tingħata mill-ħalq għal dik l-indikazzjoni partikolari.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal tacrolimus, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1

Sensittività eċċessiva għal makrolidi oħra

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żbalji fil-formulazzjonijiet, inkluż tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taħt superviżjoni bejn il-formulazzjonijiet ta' tacrolimus jiġifieri bejn dik b'rilaxx immedjat u dik b'rilaxx prolongat g'ew osservati. Dan wassal għal reazzjonijiet avversi serji, li jinkludu rifjut tal-graft, jew reazzjonijiet avversi oħra li jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' jew nuqqas ta' espożizzjoni jew espożizzjoni żejda għal tacrolimus. Pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bid-doża korrispondenti ta' kuljum; tibdil fil-formulazzjoni jew fid-dożaġġ irid isehh biss taħt superviżjoni mill-qrib tal-ispeċjalista tat-trapjanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Advagraf mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal taħt 18-il sena għax m'hemmx tagħrif bizżejjed dwar is-sigurtà u l-effikaċja tiegħu.

Għall-kura tar-rifjut tal-allograft li kien reżistenti għat-trattament bi prodotti mediċinali immunospressivi oħra f'pazjenti adulti, għad ma hemmx informazzjoni klinika għall-formulazzjoni ta' Advagraf li jerħi l-medicina bil-mod

Għall-profilassi tar-rifjut tat-trapjant, f'persuni adulti li jkunu se jieħdu allograft tal-qalb, għad ma hemmx tagħrif kliniku għal Advagraf.

Matul l-ewwel żmien ta' wara t-trapjant dawn il-parametri għandhom jiġu ċċekkati regolarment: il-pressjoni tad-demem, l-ECG, il-qagħda viżwali u newroloġika, il-livelli taz-zokkor fid-demem waqt is-sawm, l-elektrolidi (l-aktar il-potassju) testijiet ta' kif qed jiffunzjonaw il-fwied u l-kliewi, il-parametri ematoloġiċi, kemm id-demem jagħqad malajr u d-determinazzjonijiet tal-proteina fil-plażma. Jekk jitfaċċaw bidliet kliniċi rilevanti għandhom jitqiesu xi aġġustamenti fir-regimen immunospressiv.

Meta sustanzi bil-potenzjal għal interazzjoni (ara sezzjoni 4.5) – b'mod partikolari inibituri qawwja ta' CYP3A4 (bħal mhuma telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin jew clarithromycin) jew indutturi ta' CYP3A4 (bħal mhuma rifampicin, rifabutin) –

jittieħdu flimkien ma' tacrolimus, il-livelli fid-demm ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati, biex wieħed jagħmel l-aġġustamenti xierqa fid-doża ta' tacrolimus, ħalli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinżamm kemm jista' jkun l-istess.

Ma għandhomx jittieħdu preparazzjonijiet ta' hxejjex li jkollhom il-fexfiex (*Hypericum perforatum*) jew mediċini ta' hxejjex oħra meta jkun qed jittieħed Advagraf minhabba xi riskju ta' interazzjonijiet li jistgħu jwasslu jew għat-tnaqqis kemm fil-koncentrazzjoni fid-demm kif ukoll fl-effett terapewtiku ta' tacrolimus, jew zieda fil-livell ta' tacrolimus fid-demm u riskju ta' tossiċità ta' tacrolimus (ara sezzjoni 4.5).

Ciclosporin u tacrolimus ma għandhomx jingħataw flimkien u għandha tingħata attenzjoni speċjali meta jingħata tacrolimus lill-pazjenti li qabel kienu jieħdu ciclosporin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Għandu jiġi evitat it-teħid ta' ammont kbir ta' potassju, jew diuretici potassju-sparing (ara sezzjoni 4.5).

Dehret zieda ta' effetti nefrotossici u newrotossici meta tacrolimus ingħata flimkien ma' sustanzi li huma magħrufin li għandhom dawn l-effetti (ara sezzjoni 4.5).

L-immunosuppressanti jistgħu jeffettwaw ir-respons għall-vaċċinazzjoni u għalhekk it-tilqim matul il-kura b'tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. Tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat.

Disturbi gastro-intestinali

Perforazzjoni gastro-intestinali ġew irrapportati f'pazjenti ikkurati minn tacrolimus. Billi perforazzjoni gastro-intestinali hija kundizzjoni medika imporant li tista twassal għal kundizzjoni li tista tipperikola l-ħajja jew kundizzjoni serja trattament adegwat għandu jiġi ikkunsidrat immedjatament wara li jiġru sintomi jew sinjali suspettużi.

Billi waqt perijodu ta' diarrea l-livelli ta' tacrolimus fid-demm jistgħu jinbidlu b'mod sinifikanti, għandu jsir aktar monitoraġġ tal-koncentrazzjoni ta' tacrolimus meta jkun hemm dawn l-episodji tad-diarrea.

Disturbi fil-qalb

L-ipertrofija ventrikolari jew tas-septum, rapportati bħala cardjomijopati, tfaċċaw f'xi okkażjonijiet rari f'pazjenti li kienu jieħdu Prograf u jistgħu wkoll jidhru f'dawk li jieħdu Advagraf. Il-parti l-kbira tal-każi huma reversibbli, meta jiġru b'koncentrazzjonijiet minimi ta' tacrolimus fid-demm bil-wisq oghla mill-massimu tal-livelli rakkomandati. Fatturi oħrajn osservati li ziedu r-riskju ta' dawn il-kondizzjonijiet klinici kienu l-mard tal-qalb li kien hemm minn qabel, l-użu tal-kortikosteroidi, il-pessjoni għolja, meta l-fwied jew il-kliewi ma jaħdmux normali, l-infezzjonijiet, l-ilma żejjed, u edema. Għalhekk pazjenti li għandhom riskju għoli u qed jieħdu immunosuppressjoni sostanzjali għandhom jiġu ċċekkjati, bl-użu ta' proċeduri bħall-ekokardjografija jew l-ECG qabel u wara t-trapjant (eż. fil-bidu mat-3 xhur u wara mat-9 xhur u t-12-il xhar). Jekk jiżviluppaw xi anormalitajiet irid jintqies it-tnaqqis fid-doża ta' Advagraf jew bidla fil-kura għall-aġent immunosuppressiv ieħor. Tacrolimus jista' jtaħwal l-intervall QT u jista jikkaguna *Torsades de Pointes*. Għandha tittieħed prekawzjoni speċjali f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal QT Imtaħwal, Falliment kongestiv tal-qalb, bradiarritmija u abnormalita fl-elektroliti. Għandu jkun hemm attenzjoni f'dawk il-pazjenti. jew jista' jkollhom il-Congenital Long QT Syndrome jew kisbu QT imtaħwal jew pazjenti li jieħdu mediċini oħrajn f'daqqa li huma magħrufa li itaqqlu l-intervall tal-QT, igieghelu abnormalita fl-elektroliti jew huma magħrufa li iżidu l-ssposizzjoni għal tacrolimus. (Ara sezzjoni 4.5).

Disturbi limfoproliferattivi u malinji

Pazjenti li qed jieħdu tacrolimus ġew irrapportati li żviluppaw disturbi limfoproliferattiv marbutin mal-virus Epstein-Barr (EBV) (ara sezzjoni 4.8). Taħlita ta' immunosuppressivi bħalma huma antikorpori antilimfoċitici (eż. basiliximab, daclizumab), mogħtija flimkien ikabbru r-riskju tad-disturbi limfoproliferattivi marbutin mal-EBV. Pazjenti negattivi għall-EBV-Kapsida Antigena Virali (VCA) ġew irrapportati li ziedu r-riskju li jiżviluppaw dawn id-disturbi limfoproliferattiv. Għaldaqstant, f'dan il-grupp ta' pazjenti, trid l-ewwel tkun aċċertata s-seroloġija EBV-VCA qabel ma

tinbeda l-kura b' Advagraf. Matul il-kura għandu jsir monitoraġġ preċiż bil-EBV-PCR. L-EBV-PCR pożittiv jista' jidm għal xhur shaħ u minnu nnifsu mhux indikattiv tal-marda limfoproliferattiva jew tal-limfoma.

Bħal fil-każ ta' komponenti immunosuppressivi qawwijin oħrajn, mhux magħruf x'riskju jista' jkun hemm ta' kanċer sekondarju (ara sezzjoni 4.8).

Minhabba l-potenzjal tar-riskju ta' tibdil malinn fil-ġilda, kif jagħmlu aġenti oħra immunosuppressivi, l-espożizzjoni għax-xemx jew għad-dawl UV għandha tkun limitata billi jintlibsu hwejjeġ protettivi u jintuża dlik b' fattur protettiv qawwi.

Infezzjonijiet li jinkludu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti kkurati b' immunosuppressanti, inkluż Advagraf huma f' riskju akbar għal infezzjonijiet li jinkludu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali) bħal virus BK u lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata mal-virus JC. Il-pazjenti huma wkoll f' riskju akbar ta' infezzjonijiet b'epatite virali (eżempju, l-epatite B u r-riattivazzjoni Ċ u l-infezzjoni de novo, kif ukoll l-epatite E, li tista' ssir kronika). Dawn l-infezzjonijiet huma spiss relatati ma' tagħbija immunosuppressiva totali għolja u jistgħu jwasslu għal kundizzjonijiet serji jew fatali li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjozi differenzjali f' pazjenti immunosoppressi b' funzjoni epatika jew renali indebolita jew b' sintomi newroloġiċi.

Il-prevenzjoni u l-immaniġġjar għandhom ikunu skont il-gwida klinika xierqa.

Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli ta' wara (PRES, Posterior reversible encephalopathy syndrome)

Saru rapporti li pazjenti ttrattati b' tacrolimus jiżviluppaw is-sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). Jekk il-pazjenti li jieħdu tacrolimus jipprezentaw b' sintomi li jindikaw PRES bħal uġiġ ta' ras, status mentali mibdul, puplesija u disturbi fil-viżta, għandha ssir proċedura radjoloġika (eż. MRI). Jekk issir dijanjozi ta' PRES, huwa rrakkomandat kontroll adegwat tal-pessjoni tad-demem u tal-puplesija u waqfien minnufih ta' tacrolimus sistemiku. Hafna pazjenti jirkupraw għal kollox wara li jittieħdu miżuri xierqa.

Disturbi fl-għajnejn

Disturbi fl-għajnejn, li kultant iwasslu għal telf tal-vista, ġew irrappurtati f' pazjenti ttrattati b' tacrolimus. Xi każijiet irrappurtaw li dawn għaddew meta saret bidla għal immunosoppressjoni alternattiva. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirrapurtaw bidliet fl-akutezza tal-vista, bidliet fil-vista tal-kulur, vista m'ajpra, jew difett fil-kamp viżiv, u f' tali każijiet, hija rakkomandata evalwazzjoni minnufih b' riferiment għal oftalmologu kif xieraq.

Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor

Każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor ġew irrappurtati f' pazjenti li kienu qegħdin jieħdu kura b' tacrolimus. Il-pazjenti kollha kellhom riskju għall-aplasija pura taċ-ċelluli ħomor bħal pereżempju infezzjoni bil-parvovirus B19, il-mard ieħor li jkollhom jew kienu qed jieħdu diversi mediċini oħra assoċjati ma' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor.

Popolazzjonijiet speċjali

Hemm esperjenza limitata f' pazjenti mhux Kawkażi kif ukoll f' pazjenti li għandhom riskju immunoloġiku elevat (per. eż. ritrapjant, evidenza ta' panel reattiv ta' antikorpi, (PRA))

F' pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied jista' ikun li jihtieġu tnaqqis tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti

Il-kapsuli ta' Advagraf, fihom lactose. Pazjenti li jkollhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza ta' galattosi, defiċjenza ta' lattasi Lapp jew ma jassorbux tajjeb glukosju-galattosju ma' għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Il-linka użata għall-istampar fuq il-kapsuli ta' Advagraf fiha soja lecithin. F'pazjenti li għandhom sensittività eċċessiva għall-karawett jew soja, ir-riskju u s-severità tas-sensittività eċċessiva għandha titkejjel kontra l-benefiċji ta' jekk wiehed juża Advagraf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tacrolimus li hu disponibbli fis-sistema jiġi metabolizzat bil-CYP3A4 tal-fwied. Hemm ukoll evidenza ta' metabolizmu gastrointestinali bil-CYP3A4 fil-ħajt intestinali. L-użu flimkien ta' sustanzi magħrufa li jinibixxu jew jinduċu l-CYP3A4 jistgħu jeffettwaw il-metabolizmu ta' tacrolimus u allura jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' tacrolimus fid-demmm.

Huwa ferm irrakkomandat li jkunu ċekkjati l-livelli ta' tacrolimus fid-demmm mill-viċin kif ukoll QT imtawwal (bl-ECG), il-funzjoni renali u effetti sekondarji oħra, kull meta tacrolimus jintuża flimkien ma' sustanzi li jista' jkollhom il-potenzjal li jibdlu l-metabolizmu ta' CYP3A4, jew jaffettwaw il-livelli ta' tacrolimus fid-demmm, u biex jinterrompu jew jaġġustaw id-doża ta' tacrolimus sewwa halli tinżamm l-espożizzjoni ta' tacrolimus simili (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Inibituri ta' CYP3A4 li jistgħu jżidu l-livelli fid-demmm ta' tacrolimus

Klinikament dawn is-sustanzi li se nsemmgħu huma magħrufa li jżidu l-livelli ta' tacrolimus fid-demmm:

Interazzjonijiet qawwija kienu osservati ma' aġenti antifungali bħalma huma ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole u isavuconazole, l-antibijotiku macrolide erythromycin, HIV protease inhibitors (eż. ritonavir nelfinavir, saquinavir) jew inibituri ta' protease HCV (eż. telaprevir, boceprevir, u ombitasvir u paritaprevir flimkien ma' ritonavir, meta użati ma' jew mingħajr dasabuvir), il-potenzjatur farmakokinetiku cobicistat, u l-inibituri ta' tyrosine kinase, nilotinib u imatinib. L-użu f'daqqa ta' dawn is-sustanzi jista' jkun jeħtieġ doži iżgħar ta' tacrolimus kważi fil-pazjenti kollha. Studji farmakokinetiċi wrew li ż-żieda fil-livelli tad-demmm hi fil-biċċa l-kbira riżultat taż-żieda fil-bijodisponibilità orali ta' tacrolimus minħabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu gastrointestinali. L-effett fuq it-tneħħija epatika mhux daqshekk kbir.

Kien hemm interazzjonijiet aktar ħfief bi clotrimazole, bi clarithromycin, b'josamycin, b'nifedipine, b'nicardipine, b'diltiazem, b'verapamil, b'amiodarone, b'danazol, b'ethinylestradiol, b'omeprazole u b'nefazodone u mediċini tal-ħxejjex (Ĉiniżi) li għandhom estratti ta' *Schisandra sphenanthera*. Dawn is-sustanzi li se nsemmgħu wrew *in vitro* li huma inibituri potenzjali tal-metabolizmu ta' tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, miconazole, midazolam, nilvadipine, norethindrone, quinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin. Il-meraġ tal-grejpfrut jidher li jgħolli l-livell tad-demmm ta' tacrolimus u għalhekk għandu jkun evitat. Lansoprazole u ciclosporin jista' jkun li potenzjalment jinibixxu l-metabolizmu bil-CYP3A4 ta' tacrolimus u b'hekk iżid il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ.

Interazzjonijiet oħra li jistgħu jżidu l-livelli fid-demmm ta' tacrolimus

Tacrolimus jingħaqad estensivament mal-proteini tal-plażma. Għalhekk iridu jitqiesu l-interazzjonijiet possibbli ma' sustanzi attivi oħra magħrufa li għandhom affinità kbira għall-proteini tal-plażma (eż. NSAIDs, antikoagulantji jew antidijabetiċi orali).

Interazzjonijiet oħra li jistgħu jżidu l-esponiment sistemiku ta' tacrolimus jinkludu aġenti prokinetiċi (bħalma huma metoclopramide u cisapride), cimetidine u magnesium-aluminum-hydroxide.

Indutturi ta' CYP3A4 li jistgħu jnaqqsu l-livelli fid-demmm ta' tacrolimus

Klinikament is-sustanzi li ġejjin urew li jnaqqsu l-livelli ta' tacrolimus fid-demmm:

Dehru interazzjonijiet qawwija ma' rifampicin, ma' phenytoin, mal-fuxfiex (*Hypericum perforatum*) u b'hekk jista' jkun jeħtieġ dożaġġ oghla ta' tacrolimus kważi fil-pazjenti kollha. Interazzjonijiet kliniċi sinifikanti dehru wkoll ma' phenobarbital. Doži ta' manteniment bil-kortikosteroidi wrew li l-livelli ta' tacrolimus fid-demmm jonqsu.

Doża qawwija ta' prednisolone jew ta' methylprednisolone mogħtija għall-kura ta' rifjut akut għandhom il-potenzjal li jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' tacrolimus fid-demmm.

Carbamazepine, metamizole u isoniazid għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus.

L-effett ta' tacrolimus fuq il-metabolizmu ta' prodotti mediċinali oħra

Tacrolimus hu inibitur magħruf ta' CYP3A4; għaldaqstant l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jiġu metabolizzati b' CYP3A4 jista' jeffettwa l-metabolizmu ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Il-half life ta' ciclosporin titwal meta flimkien miegħu jingħata tacrolimus. Jistgħu wkoll jinholqu effetti sinergistiċi/addittivi nefrotossiċi. Għal dawn ir-raġunijiet mhux rakkomandat li ciclosporin u tacrolimus jingħataw flimkien, u wieħed għandu joqgħod attent meta jingħata tacrolimus lill-pazjenti li qabel ikunu ħadu ciclosporin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tacrolimus intwera li jgħolli l-livelli ta' phenytoin fid-demem.

Billi tacrolimus jista' jnaqqas it-tneħħija ta' kontraċettivi bbażati fuq steroidi u jwassal għal espożizzjoni ormonali akbar, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta wieħed jiġi biex jieħu deċiżjonijiet dwar kontraċettivi.

Hemm ftit għarfien dwar l-interazzjoni bejn tacrolimus u statini. L-informazzjoni klinika li hawn, tagħti x'tifhem li l-farmakokinetika ta' statini generalment ma tinbidilx bil-koamministrazzjoni ta' tacrolimus.

Informazzjoni mill-annimali turi li tacrolimus jista' potenzjalment inaqqas din it-tneħħija u jżid il-half life ta' pentobarbital u antipyrine.

Mycophenolic acid. Wieħed għandu joqgħod attent meta jaqleb it-terapija kombinata minn ciclosporin, li jinterferixxi maċ-ċirkolazzjoni enterepatika ta' mycophenolic acid, għal tacrolimus, li huwa nieqes minn dan l-effett, għax dan jista' jirriżulta f'bidliet fl-esponiment għal mycophenolic acid. Mediċini li jinterferixxu maċ-ċiklu enterepatiku ta' mycophenolic acid għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-livell ta' mycophenolic acid fil-plażma u l-effikaċja tiegħu. Il-monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' mycophenolic acid jista' jkun xieraq meta taqleb minn ciclosporin għal tacrolimus jew bil-maqlub.

Interazzjonijiet oħra li jwasslu għal effetti klinikament detrimental

L-użu ta' tacrolimus flimkien ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi jew newrotossiċi jista' jżid dawn l-effetti (eż. aminoglycosides, gyrase inhibitors, vancomycin, cotrimoxazole, NSAIDs, ganciclovir jew aciclovir).

Dehret zieda fin-nefrotossiċità meta amphotericin B u ibuprofen ingħataw flimkien ma' tacrolimus.

Billi l-kura ta' tacrolimus tista' tkun assoċjata mal-iperkalemija, jew tista' żżid iperkalemija priezistenti, għandu jiġi evitat it-teħid ta' ammont kbir ta' potassju, jew diuretiki potassju-sparing (eż. amiloride, triamterene, jew spironolactone) (ara sezzjoni 4.4).

L-immunosuppressanti jistgħu jeffettwaw ir-respons għall-vaċċinazzjoni u għalhekk it-tilqim matul il-kura b' tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. Tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif mill-bniedem juri li tacrolimus jaqsam il-plaċenta. Tagħrif limitat minn pazjenti ta' trapjanti ta' organi ma juri ebda zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi fuq it-tqala u fuq ir-riżultat tat-tqala bil-kura ta' tacrolimus meta mqabbel ma' prodotti mediċinali immunosuppressivi oħra. Każijiet ta' abort spontanju ġew irrapportati. Sa lllum, m'hemm l-ebda tagħrif epidemjoloġiku rilevanti ieħor. Il-kura b' tacrolimus għandha titqies fin-nisa tqal, meta ma hemmx alternattiva oħra sigura u meta l-benefiċċji maħsuba jiġġustifikaw il-potenzjal tar-riskju lill-fetu. F'każ ta' espożizzjoni *in utero*, monitoraġġ tat-tarbija mwielda għal xi effetti avversi potenzjali ta' tacrolimus huwa rakkomandat (speċjalment effetti fuq il-kliewi). Hemm ir-riskju tat-twelid qabel iż-żmien (<37 ġimgħa)(inċidenza ta' 66 minn 123 twelid jiġifieri 53.7%; iżda t-tagħrif wera li l-maġġoranza tat-trabi mwielda kellhom piż normali għaž-żmien ta' gestazzjoni kif ukoll lit-tarbija mwielda ikollha l-iperkalemija, (inċidenza ta' 8 minn 111 il-tarbija mwielda, jiġifieri. 7.2 %) li madankollu tinnormalizza ruħha spontanjamment. Fil-firien u l-fniek, tacrolimus ikkawża tossiċità embrijofetali f' dożaġġ li wera t-tossiċità materna (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Tagħrif mill-bniedem juri li tacrolimus hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Billi ma jistgħux jiġu esklużi effetti ħżiena fuq l-imwieled ġdid, in-nisa ma għandhomx ireddegħu meta jkunu qed jieħdu Advagraf.

Fertilità

Fil-firien irġiel, deher li kien hemm nuqqas fl-għadd u moviment tal-isperma, b'effett negattiv fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tacrolimus jista' jikkaguna diffikultajiet newroloġiċi u fil-vista. Dawn l-effetti jistgħu jikbru jekk tacrolimus jinghata mal-alkoħol

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' tacrolimus (Advagraf) fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Bosta drabi diffiċli tistabbilixxi l-profil tar-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-aġenti immunosuppressivi minħabba l-marda sottostanti u d-diversi prodotti mediċinali użati flimkien għaliha.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati (>10% tal-pazjenti) huma roġħda, indeboliment renali, kondizzjonijiet iperglicemiċi, dijabete mellitus, iperkalemija, infezzjonijiet, pressjoni għolja u nuqqas ta' rقاد.

Il-frekwenza tal-effetti mhux mixtieqa hu definit kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Kif inhu magħruf li jiġri b'aġenti immunosuppressivi qawwija oħra, il-pazjenti li jieħdu tacrolimus ġeneralment ikunu f'riskju akbar li jieħdu infezzjonijiet (virali, batteriċi, fungali, protozoali). Jista' jkun li l-infezzjonijiet li jkunu diġà hemm isiru aktar gravi. Jistgħu jitfaċċaw kemm infezzjonijiet ġeneralizzati kif ukoll lokalizzati.

Każijiet ta' nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata mal-virus JC, ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'immunosuppressanti, inkluż Advagraf.

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati

Pazjenti li qed jieħdu kura immunosuppressiva għandhom riskju akbar li jiżviluppaw tkabbir malinn. Marbuta mal-kura b'tacrolimus ġew rrapportati neoplażmi beninji kif ukoll malinji li jinkludu disturbji limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV kif ukoll tkabbir malinn fil-ġilda.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

komuni: anemija, tromboċitopenija, lewkopenija, analiżi anormali taċ-ċelluli ħomor tad-demem, lewkoċitożi

mhux komuni: koagulopatite, pancitopenija, newtropenija, analiżi tal-koagulazzjoni u tad-dmija anormali

rari: tromboċitopenia trombotika purpura, ipoprotrombinemija, mikroangjopatija trombotika

mhux magħruf: aplasija pura taċ-ċelluli ħomor, agranuloċitosi, anemija emolitika

Disturbi fis-sistema immuni

F'pazjenti jieħdu tacrolimus deher reazzjonijiet allergiċi u anafilaktoġdi (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fis-sistema endokrinarja

rari: irsutizmu

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

komuni ħafna: dijabete mellitus, kondizzjonijiet ipergliċemiċi, iperkalemija
komuni: , aċidożi metabolika, anormalitajiet elektroliti oħra, iponatremija, fluwidu żejjed, iperuriċemija, ipomagnesemija, ipokalemija, ipokalċemija, nuqqas ta' aptit, iperkolesterolemija, iperlipidemija, ipertrigliċeridemija, ipofosfatemija
mhux komuni: deidrazzjoni, ipogliċemija, ipoprotinemija, iperfosfatemija

Disturbi psikjatriċi

komuni ħafna: *insomnia* (nuqqas ta' rqad)
komuni: konfużjoni u diżorjentament, depressjoni, sintomi ta' ansjetà, alluċinazzjonijiet, disturbi mentali, burdata depressiva, disturbi u taqlib fil-burdata, ħmar il-lejl
mhux komuni: disturbi psikotiċi

Disturbi fis-sistema nervuża

komuni ħafna: uġiġħ ta' ras, roġħda
komuni: disturbi fis-sistema nervuża attack ta' puplesija, disturbi meta f' sensik, newropatiji periferali, sturdamenti, parestesija u disestesija, nuqqas ta' ħila fil-kitba
mhux komuni: enċefalopatija, emorragiji fis-sistema nervuża ċentrali u aċċidenti ċerebrovaskolari, kôma, anormalitajiet fil-lingwa u d-diskors, paralizi u pareži, amneżija
rari: ipertonija
rari ħafna: mijastenija

Disturbi fl-ġħajnejn

komuni: disturbi fl-ġħajnejn ,vizjoni mċajpra, fotofobija
mhux komuni: katarretti
rari: ġħama
mhux magħruf: newropatija ottika

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

komuni: tisfir
mhux komuni: ipoakusis
rari: turxien newrosensorju
rari ħafna: smiġħ difettuż

Disturbi fil-qalb

komuni: disturbi iskemiku fl-arterji koronarji, takikardija
mhux komuni: waqfien tal-qalb, arritmea ventrikolari u waqfien kardijaku, arritmea supraventrikolari, kardjomijopatite, ipertrofija ventrikolari, palpitazzjonijiet,
rari: effużjoni perikardjali
rari ħafna: *Torsades de Pointes*

Disturbi vaskulari

komuni ħafna: pressjoni għolja
komuni: inċidenti trombemboliċi u iskemiċi, disturbi vaskulari ipotensivi, emorragija, disturbi vaskulari periferiċi
mhux komuni: trombozi fonda ġol-vini fir-rigel, xokk, infart

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

komuni: disturbi parenkimali pulmonari, dispnoea, effużjoni pleurali, sogħla, faringite, kongestjoni tal-immieħer u infjammazzjonijiet
mhux komuni: nuqqasijiet respiratorji, taħwid fil-kanal tan-nifs, aźma
rari: sindrome ta' għeja respiratorja akuta

Disturbi gastro-intestinali

komuni ħafna: dijarrea, dardir

komuni:	sintomi u sinjali gastrointestinali, rifjut, uġiġh gastrointestinali u addominali, kondizzjonijiet gastrointestinali infjammatorji, emorraġiji gastrointestinali, ulċerazzjonijiet u perforazzjonijiet gastrointestinali, axxite, stomatite u ulċerazzjoni, stitikezza, sintomi u sinjali dispeptiċi, uġiġh ta' gass fl-istonku, nefha u tkabbir, purgar maħlul
mhux komuni:	pankreatite akuta u kronika, ileus paralitiku, marda ta' rifluss gastrosofageali, dewmin fl-iżvojtjar gastriku
rari:	pseudocista pankratika, subileus

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

komuni:	disturbi fil-kanal tal-marrara, ħsara epatoċellulari u epatite, kolestaži u suffejra
rari:	marda tal-vina magħluqa fil-fwied, tromboži tal-arterja epatika
rari ħafna:	insuffiċjenza epatika

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

komuni:	raxx, ħakk, alopeċja, akne, žieda fl-għaraq
mhux komuni:	dermatite, fotosensittività
rari:	nekrolizi tossika tal-ġilda (<i>Lyell's syndrome</i>)
rari ħafna:	sindrome Stevens Johnson

Disturbi muskolu-skeltrali u tat-tessuti konnettivi

komuni:	artralgija, uġiġh fid-dahar, spażmi muskolari, uġiġh fl-estremità
mhux komuni:	disturbi fil-ġogi

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

komuni ħafna:	indeboliment renali
komuni:	insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta, nefropatija tossika, nekrozi tubulari tal-kliewi, anormalitajiet urinarji, oligurija, sintomi tal-bużżieqa u tal-kanal tal-awrina
mhux komuni:	sindrome uremika emolitika, anuria
rari ħafna:	nefropatite, ċistite emorraġika

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

mhux komuni:	uġiġh mestrwali u fsada fl-utru
--------------	---------------------------------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

komuni:	disturbi tad-deni, uġiġh u skonfort, kondizzjonijiet asteniċi, edema, taqlib fit-temperatura tal-ġisem,
mhux komuni:	, mard bħal tal-influenza, fid-demm, thossok abnormali, diversi organi ma jaħdmux, sensazzjoni ta' pressjoni fuq is-sider, intolleranza tat-temperatura
rari:	uġiġh, ulċera, sider magħfus, għatx
rari ħafna:	tessut xahmi miżjud

Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura

komuni: disfunzjoni tat-trapjant primarju
 Żbalji fil-medikazzjoni, inkluż tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taħt superviżjoni bejn il-formulazzjonijiet ta' tacrolimus jiġifieri bejn dik b'rillaxx immedjat u dik b'rillaxx prolungat ġew osservati. Numru ta' każijiet assoċjati ta' rifjut ta' trapjanti kien irrapportat (stima tal-frekwenza ma tistax tittiehed mill-informazzjoni disponibbli).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

L-uġiġh fl-estremitajiet ġie deskritt f'numru ta' rapporti ta' każijiet ippubblikati bħala parti mis-Sindrome ta' Uġiġh Ikkagunat minn Calcineurin-Inhibitor (CIPS, Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome). Dan normalment jinħass ruħu bħala wġiġh bilaterali u simmetriku, sever u axxendenti fl-estremitajiet t'isfel u jista' jkun assoċjat ma' livelli supra-terapewtiċi ta' tacrolimus. Is-sindrome jista'

jirrispondi għat-tnaqqis fid-doża ta' tacrolimus. F'xi każijiet, kien neċessarju li t-ttrattament jinqaleb għal immunosoppressjoni alternattiva.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet suspettati avversi wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ma tantx hemm esperjenza ta' doża eċċessiva. Kien hemm bosta każi aċċidentali rapportati ta' doża eċċessiva b'tacrolimus; is-sintomi kienu jinkludu roġħda, uġiġħ ta' ras, dardir u rifjut, infezzjonijiet, urtikarja, letarġija u żiediet fl-urea nitroġena tad-demem, kreatinina fis-serum u fil-livelli ta' alanine aminotransferase.

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għall-kura ta' tacrolimus. Jekk ikun hemm każ ta' doża eċċessiva, għandha ssir kura simptomatika u jittiehdu passi ġenerali biex jgħinu.

Huwa antiċipat li tacrolimus ma jkunx dijalizzabbli bbażat fuq piż molekulari għoli, fis-solubbiltà likwida fqir u r'rabta estensiva eritrokita u proteina plazmatika tiegħu. F'xi każi iżolati ta' pazjenti li kellhom livelli għoljin fil-plażma, il-hemofiltrazzjoni jew id-dijafiltrażżjoni kienu effettivi biex inaqqsu l-konċentrazzjonijiet tossiċi. F'każi ta' intossikazzjoni orali, tindif gastriku u/jew l-użu ta' assorbenti (bħal ma hu l-faham attiv) jistgħu jgħinu, jekk jintużaw ftit wara li jkun ittiehed.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, Inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fil-livell molekulari, l-effetti ta' tacrolimus jidhru li jibdew billi jingħaqdu ma' proteina ċistolika (FKBP12) li hi responsabbli għall-akkumulazzjoni intraċellulari tat-tahlita. Il-kumpless FKBP12-tacrolimus speċifikament u kompetittivament jingħaqad ma' u jinibixxi l-kalcinewrina, li jwassa għall-inibizzjoni tal-moġħdijiet trans duktali tas-sinjal tat-T-cell, u li hi dipendenti fuq il-kalċjum. B'dan il-mod iżżomm it-transkrizzjoni ta' sett ta' gene diskreti ċitokini.

Tacrolimus hu aġent immunosuppressiv qawwi ħafna u wera attività fl-esperimenti kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

B'mod partikolari tacrolimus iwaqqaf il-formazzjoni ta' limfoċiti ċitotossiċi, li huma ġeneralment responsabbli għar-rifjut tat-trapjant. Tacrolimus jissopprimi l-attivazzjoni tat-T-cell u t-tixrid tal-B-cell li hu dipendenti fuq it-T-helper-cell, kif ukoll il-formazzjoni ta' limfokini (bħall-interlewkini 2, -3, u l- γ -interferon) u l-espressjoni tar-reċettur interlewkin -2.

Riżultati minn provi kliniċi li saru b'tacrolimus darba kuljum Advagraf

Trapjant tal-fwied

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Advagraf u Prograf, meta ngħataw flimkien ma' kortikosteroidi, tqabbel f'f'471 riċevitur *de novo* ta' trapjant tal-fwied. Ir-rata ta' rifjut akut ikkonfermat b'bijopsija fl-ewwel 24 ġimgħa wara t-trapjant kien 32.6% fil-grupp ta' Advagraf (N=237) u 29.3% fil-grupp ta' Prograf (N=234). Id-differenza fit-ttrattament (Advagraf-Prograf) kien 3.3% (95% intervall ta' fiduċja [-5.7%, 12.3%]). Wara 12-il xahar mit-trapjant, 89.2% tal-pazjenti li ħadu Advagraf u 90.8% tal-pazjenti li ħadu Prograf għexu; fil-fergħa ta' Advagraf 25 pazjent mietu (14 nisa, 11 irġiel) u fil-fergħa ta' Prograf 24 pazjent mietu (5 nisa, 19 irġiel). Wara 12-il xahar mit-trapjant, kien hemm sopravivenza tat-trapjant ta' 85.3% għal Advagraf u 85.6% għal Prograf.

Trapjant tal-kliewi

L-effikaċġa u s-sigurtà ta' Advagraf u Prograf, meta ngħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil (MMF) u kortikosteroidi, tqabbel f' 667 riċevitur *de novo* ta' trapjant tal-kliwi. Ir-rata ta' rifjut akut ikkonfermat b'bijopsija fl-ewwel 24 ġimgha wara t-trapjant kien 18.6% fil-grupp ta' Advagraf (N=331) u 14.9% fil-grupp ta' Prograf (N=336). Id-differenza fit-trattament (Advagraf-Prograf) kien 3.8% (95% intervall ta' fiduċja [-2.1%, 9.6%]). Wara 12-il xahar mit-trapjant, 96.9% tal-pazjenti li ħadu Advagraf u 97.5% tal-pazjenti li ħadu Prograf għexu; fil-grupp ta' Advagraf 10 pazjenti mietu (3 nisa, 7 irġiel) u fil-grupp ta' Prograf 8 pazjenti mietu (3 nisa, 5 irġiel). Wara 12-il xahar mit-trapjant, kien hemm sopravivenza tat-trapjant ta' 91.5% għal Advagraf u 92.8% għal Prograf.

L-effikaċġa u s-sigurtà ta' Prograf, Ciclosporin u Advagraf, meta ngħataw flimkien mal-antikorp basiliximab indott, MMF u kortikosteroidi, tqabbel f' 638 riċevitur *de novo* ta' trapjant tal-kliwi. L-inċidenza ta' nuqqas ta' effikaċġa wara 12-il xahar (definit bħala mewt, telf tal-graft, rifjut akut ikkonfermat b'bijopsija jew ma' ġiex segwit) kien 14.0% fil-fergħa ta' Advagraf (N=214), 15.1% fil-fergħa ta' Prograf (N=212) u 17.0% fil-grupp ta' ciclosporin (N=212). Id-differenza fil-kura (Advagraf-Ciclosporin) kienet -3.0% (95.2% intervall ta' fiduċja [-9.9%, 4.0%]) għal Advagraf vs ciclosporin u -1.9% (Prograf-ciclosporin) (95.2% intervall ta' fiduċja [-8.9%, 5.2%]) għal Prograf vs ciclosporin. Wara 12-il xahar mit-trapjant, 98.6% tal-pazjenti li ħadu Advagraf, 95.7% tal-pazjenti li ħadu Prograf u 97.6% tal-pazjenti li ħadu ciclosporin għexu; fil-fergħa ta' Advagraf 3 pazjenti mietu (kollha rġiel), fil-fergħa ta' Prograf 10 pazjenti mietu (3 nisa, 7 irġiel) u fil-fergħa ta' ciclosporin 6 pazjenti mietu (3 nisa, 3 irġiel). Ma' 12-il xahar mit-trapjant, kien hemm sopravivenza tat-trapjant ta' 96.7% għal Advagraf, 92.9% għal Prograf u 95.7% għal ciclosporin.

Effikaċġa klinika u sigurtà tal-kapsuli Prograf fi trapjanti ta' organi primarji

Fi studji prospettivi pubblikati, Prograf orali kien investigat bħala immunosuppressant primarju f' bejn wiehied u iehor 175 pazjent wara trapjant tal-pulmun, f' f' 475 pazjent wara trapjant tal-frixa u f' f' 630 pazjent wara trapjant intestinali. Kollox ma' kollox, il-profil sigur ta' Prograf orali li deher pubblikat f' dawn l-istudji kien simili għal dak li deher fl-istudji l-kbar, fejn Prograf intuża bħala kura primarja għat-trapjanti tal-fwied, tal-kliwi u tal-qalb. L-effikaċġa tal-akbar studji ta' riżultati f' kull indikazzjoni qegħdin imqassra hawn taht.

Trapjant tal-pulmun

L-analiżi interim ta' studju reċenti minn diversi ċentri li użaw Prograf orali kien dwar 110 pazjenti li bl-addoċċ ta' 1:1 ingħataw jew tacrolimus jew ciclosporin. Tacrolimus inbeda bħala doża infuża kontinwa fil-vini ta' minn 0.01 għal 0.03 mg/kg/kuljum u ngħata tacrolimus orali b' doża ta' minn 0.05 sa 0.3 mg/kg/kuljum. Fl-ewwel sena wara t-trapjant kienu rappurtati inqas każi ta' episodji fejn kien hemm rifjut akut għal tacrolimus kontra pazjenti li ħadu ciclosporin (11.5% kontra t-22.6%) u inqas inċidenza ta' rifjut kroniku, is-sindrome bronkolite obliteratedans (2.86% kontra 8.57%). F' sena kien hemm rata ta' 80.8% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus u 83% fil-grupp li ħadu ciclosporin. Studju iehor randomizzat kien jinkludi 66 pazjent li ħadu tacrolimus kontra s-67 pazjent li ħadu ciclosporin. Tacrolimus inbeda bħala infużjoni kontinwa ġol-vini b' doża ta' 0.025 mg/kg/kuljum u tacrolimus orali ingħata f' doża ta' 0.15 mg/kg/kuljum b' aġġustamenti wara fid-doża biex jilhq u livelli minimi ta' minn 10 sa 20 ng/ml. F' sena kien hemm 83% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus u 71% fil-grupp li ħadu ciclosporin, fit-tieni sena kien hemm rispettivament 76% u 66% li għexu. Episodji ta' rifjut akut għal kull 100 jum-pazjent kienu numerikament inqas f' dawk li ħadu tacrolimus (0.85 episodji) milli dawk tal-grupp li ħadu ciclosporin (1.09 episodji). Bronkjolite oblitterattiva żviluppat f' 21.7% tal-pazjenti tal-grupp li ħadu tacrolimus meta mqabbla mat-38.0% tal-pazjenti li kienu fil-grupp ta' ciclosporin (p = 0.025). Sinifikattiv il-fatt li kien hemm aktar pazjenti li ħadu ciclosporin (n = 13) li kellhom jaqilbu għal tacrolimus milli pazjenti fuq tacrolimus li kellhom jaqilbu għal ciclosporin (n = 2) (p = 0.02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580). Fi studju iehor f' żewġ ċentri, 26 pazjent intgħażlu b' mod randomizzat biex jieħdu tacrolimus kontra 24 pazjent fil-grupp ta' ciclosporin. Tacrolimus inbeda bħala infużjoni kontinwa intravenali b' doża ta' 0.05 mg/kg/kuljum u tacrolimus orali ingħata f' doża ta' 0.1 għal 0.3 mg/kg/kuljum b' aġġustamenti wara fid-doża biex jilhq u livelli minimi ta' minn 12 sa 15 ng/ml. F' sena kien hemm 73.1% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus kontra 79.2% fil-grupp li ħadu ciclosporin. Hellsien minn rifjut akut kien ikbar fil-grupp li ħadu tacrolimus wara sitt xhur (57.7% kontra 45.8%) u wara sena li kienu għamli t-trapjant tal-pulmun (50% kontra 33.3%).

It-tliet studji urew rati simili ta' pazjenti li għexu. L-inċidenzi ta' rifjut akut kienu numerikament inqas fit-tliet studji kollha wara l-kura ta' tacrolimus u f' wieħed mill-istudji kien hemm inċidenza sinifikament aktar baxxa tas- sindrome bronkolite obliterated bl-użu ta' tacrolimus.

Trapjant tal-Frixa

Studju f' diversi ċentri bl-użu ta' Prograf orali inkluda 205 pazjenti li għamlu f' daqqa trapjant tal-frixa u l-kliwi li ttiehdu bl-addoċċ għal (n = 103 pazjenti) bil-kura ta' tacrolimus jew għal (n = 102 pazjenti) bil-kura ta' ciclosporin. Id-doża orali fil-bidu ta' kull protokoll ta' tacrolimus kienet ta' 0.2 mg/kg/kuljum b'agġustamenti wara fid-doża biex ilaħħqu l-mira tal-livelli minimi ta' 8 sa 15 ng/ml sal-hames jum u 5 to 10 ng/ml wara s-sitt xahar. Kienu ħafna aktar dawk li għexu wara sena mit-trapjant tal-frixa, u ħadu tacrolimus: 91.3% kontra 74.5% b' ciclosporin (p < 0.0005), filwaqt li dawk li għexu wara trapjant tal-kliwi kien simili fiż-żewġ gruppi. B'kolloxx 34 pazjent qalbu l-kura minn ciclosporin għal tacrolimus, meta kienu sitta biss il-pazjenti b' tacrolimus li kellhom bżonn kura alternattiva.

Trapjant Intestinali

Esperjenza klinika pubblikata minn ċentru wieħed dwar l-użu ta' Prograf orali bħala l-ewwel kura wara trapjant intestinali wriet li r-rata attwarja ta' dawk li għexu kienet ta' 155 pazjent (65 l-intestini biss, 75 l-fwied u l-intestini, u 25 multivixxerali) jiehdu tacrolimus u prednisone kienet ta' 75% f'sena, 54% f'5 snin, u 42% f'10 snin. Fl-ewwel snin, id-doża orali ta' tacrolimus nbdiat bi 0.3 mg/kg/kuljum. Ir-riżultati baqgħu jitjiebu hekk kif żdiedet l-esperjenza matul il-11-il sena ta' wara. Kien hemm varjetà ta' innovazzjonijiet, bħalma hi t-teknika li tinduna kmieni bl-infezzjonijiet Epstein-Barr (EBV) u CMV, żieda fil-mudullun tal-għadam, iż-żieda fl-użu tal-antagonist interleukin-2 daclizumab fl-istess waqt, doži aktar baxxi fil-bidu ta' tacrolimus biex jintlaħqu l-livelli minimi ta' 10 sa 15 ng/ml, u aktar reċenti l-irradjazzjoni tal-hallograft li nħass li għenet biex ikun hemm riżultati aħjar f'din indikazzjoni aktar ma jgħaddi ż-żmien.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Fil-bniedem, tacrolimus deher li jista' jiġi assorbit mill-kanal gastrointestinali. Tacrolimus li hawn ġeneralment jiġi assorbit malajr. Advagraf hija formula ta' kif jinheles bil-mod tacrolimus bir-riżultat ta' profil ta' assorbiment orali estiż f'hin medju għal konċentrazzjoni massima fid-dem (C_{max}) ta' bejn wieħed u ieħor saġhtejn (t_{max}).

L-assorbiment iwarja u l-medja biodisponibbli orali ta' tacrolimus (investigat bil-formulazzjoni ta' Prograf) qiegħda fil-medda ta' minn 20% sa 25% (il-medda individwali f'pazjenti adulti hija ta' bejn 6% u 43%). Il-biodisponibbiltà orali ta' Advagraf tnaqqset meta ngħata wara ikla. Kemm ir-rata u l-kwantità ta' assorbiment ta' Advagraf tnaqqsu meta ngħata mal-ikel.

Il-bili ma jinfluwenzawx l-assorbiment ta' tacrolimus u għaldaqstant il-kura b' Advagraf tista' tinbeda oralment.

Hemm korrelazzjoni qawwija bejn l-AUC u l-livelli minimi tad-dem shih f'qagħda fissa għal Advagraf. Għaldaqstant il-monitoraġġ tal-livelli minimi tad-dem shih għandu jagħti stima tajba tal-espożizzjoni sistemika.

Distribuzzjoni

Fil-bniedem il-hidma ta' tacrolimus wara l-infużjoni ġol-vini tista' titqies li għandha żewġ stadji. Fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, tacrolimus jingħaqad mal-eritrociti li jirriżulta f'rata distributorja ta' bejn wieħed u ieħor 20:1 tal-konċentrazzjonijiet tad-dem shih/tal-plażma. Fil-plażma, tacrolimus jaqbad sewwa (> 98.8%) mal-proteini tal-plażma, l-aktar mas-serum albumin u l- α -1-acid glycoprotein. Tacrolimus imqassam qatigh mal-ġisem. Il-qagħda fissa tal-volum tad-distribuzzjoni mibnija fuq il-konċentrazzjonijiet tal-plażma hija bejn wieħed u ieħor ta' 1300 l (soġġetti b'sahhithom). Tagħrif li għandu x'jaqsam ma' dan ibbażat fuq id-dem shih kellu medja ta' 47.6 l.

Metaboliżmu

Tacrolimus jiġi metabolizzat malajr fil-fwied, primarjament biċ-ċitokromju P450-3A4. Tacrolimus jiġi wkoll immetabolizzat b'mod konsiderevoli fil-ħajt intestinali. Hemm bosta metaboliti identifikati. Waħda minn dawn biss dehret, *in vitro*, li għandha attività immunosuppressiva simili għal dik ta'

tacrolimus. Il-metaboliti l-oħra għandhom biss jew attività dgħajfa jew l-ebda attività immunosuppressiva. F'ċirkolazzjoni sistemika hemm waħda biss mill-metaboliti inattivi, b'konċentrazzjoni baxxa. Għaldaqstant, il-metaboliti ma jikkontribwixxux għall-attività farmakoloġika ta' tacrolimus.

Eliminazzjoni

Tacrolimus hu sustanza li titneħħa bil-mod. F'individwi b'saħħithom, il-medja li biha titneħħa mill-gisem kollu kalkulata mill-konċentrazzjonijiet kollha tad-demem sħiħ kienet ta' 2.25 l/h. Fi trapjanti tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb f'pazjenti adulti ħarġu rispettivament il-valuri ta' 4.1 l/h, 6.7 l/h u 3.9 l/h. Fatturi bħall-inqas livelli ta' haematocrit u ta' proteini, li jirriżultaw f'zieda ta' frazzjoni ta' tacrolimus mhux marbut, jew zieda fil-metaboliżmu kaġunat mill-kortikosteroidi, jitqiesu li huma responsabbli għar-rata ta' tisfija oġhla li kienet osservata wara t-trapjant.

Il-half life ta' tacrolimus hi twila u varjabbli. F'individwi b'saħħithom, il-medja tal-half life ħajja fid-demem sħiħ hi bejn wiehed u ieħor ta' 43 siegħa.

Wara li tacrolimus ¹⁴C ingħata ġol-vini u ġol-ħalq, il-parti l-kbira tar-radjoattività tneħħiet mal-purgar. Bejn wiehed u ieħor 2% tar-radjoattività tneħħiet mal-awrina. Inqas minn 1% ta' tacrolimus mhux mibdul deher fl-awrina u fl-ippurgar, li kien iġisier li tacrolimus hu kważi kompletament metabolizzat qabel ma jkun eliminat: il-bili jidhru l-mod ewlieni kif jitneħħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Kienu l-kliewi u l-frixa l-organi primarji, li ntlaqtu fl-istudji tossiċi li saru fuq il-firien u l-babuni. Tacrolimus holoq effetti tossiċi fis-sistema nervuża u fl-għajnejn tal-firien. Effetti kardjotossiċi reversibbli deheru fil-fniek wara li ngħataw tacrolimus ġol-vini.

Meta tacrolimus jingħata ġol-vina bħala infużjoni / injezzjoni bolus rapida f'doża ta' 0.1-1.0 mg / kg, titwil tal-QTc kien osservat f'xi speċi ta' animali. L-oġhla konċentrazzjonijiet fid-demem miksuba b'dawn id-dożi kienu fuq minn 150 ng / mL li hija aktar minn 6 darbiet oġhla minn medja ta' konċentrazzjonijiet osservati minn Advagraf fit-trapjant kliniku.

Tossiċità embrijofetali ġiet osservata fil-firien u fil-fniek u kienet limitata għal dożi li kkaġunaw tossiċità sinifikanti f'animali materni. Fil-firien, il-funzjoni riproduttiva inkluż it-twelid intlaqtet b'dożi tossiċi u l-wild wera nuqqas fil-piż fit-twelid, vijabbiltà u tkabbir.

Fil-firien irġiel, deher ukoll li kien hemm nuqqas fl-għadd u moviment tal-isperma, b'effett negattiv fuq il-fertilità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

X'fiha l-kapsula:

Hypromellose
Ethylcellulose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate.

Il-qoxra tal-kapsula:

Titanium dioxide (E 171)
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)
Sodium laurylsulphate
Gelatin.

Linka stampata (Opacode S-1-15083):

Shellac
Lecithin (soja)
Simeticone

Red iron oxide (E 172)
Hydroxypropylcellulose.

6.2 Inkompatibilitajiet

Tacrolimus mhux kompatibbli mal-PVC (polyvinylchloride). Tubi, siringi u strumenti oħra li jintużaw biex titlesta sospensjoni tal-mediċina tal-kapsula Advagraf ma għandux ikun fihom PVC.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

La darba tinfetaħ il-qoxra tal-aluminju: sena

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja trasparenti PVC/PVDC tal-aluminju jew kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja mgeżwrin f'qoxra tal-aluminju b'desikkant u li fiha 10 kapsuli kull folja.

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

Pakketti ta': 30, 50 u 100 kapsula li jerħu l-mediċina bil-mod f'folji jew 30×1, 50×1 u 100×1 kapsula li terħi il mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

Pakketti ta': 30, 50, 60 u 100 kapsula li jerħu l-mediċina bil-mod f'folji jew 30×1, 50×1, 60×1 u 100×1 kapsula li terħi il mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

Pakketti ta': 30, 50 u 100 kapsula li jerħu l-mediċina bil-mod f'folji jew 30×1, 50×1 u 100×1 kapsula li terħi il mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

Pakketti ta': 30, 50 u 100 kapsula li jerħu l-mediċina bil-mod f'folji jew 30×1, 50×1 u 100×1 kapsula li terħi il mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

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

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

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

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' April 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' April 2012

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UZU SIKUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott skont il-htigiet stabbiliti fil-lista ta' dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista fl-Artikolu 107c (7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikata fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-Mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju)

Jekk id-dati għas-sottomissjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, huma jistgħu jiġu sottomessi fl-istess ħin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 0.5 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u traċċi ta' soja lecithin. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Darba kuljum.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħhi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Advagraf 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [Kodiċi tal-prodott]
SN: {numru} [in-numru tas-serje]

NN: {numru} [numru ta' rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Darba kuljum

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS TAL-ALUMINJU Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod (30, 50, 100 f' Qartas tal-Aluminju)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus
Jingħata mill-ħalq

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħħi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

6. OHRAJN

Astellas Pharma Europe B.V.

Darba kuljum.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 1 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u traċċi ta' soja lecithin. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett tal-pakkett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
60 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
60×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Darba kuljum.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħhi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Advagraf 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: { numru } [Kodiċi tal-prodott]

SN: { numru } [in-numru tas-serje.]

NN: { numru } [numru ta' rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod
Tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Darba kuljum

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS TAL-ALUMINJU Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod (30, 50, 60, 100 f'Qartas tal-Aluminju)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus
Jingħata mill-ħalq.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħħi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30 ×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
60 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
60×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

6. OHRAJN

Astellas Pharma Europe B.V.

Darba kuljum

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**Pakkett Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 3mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u traċċi ta' soja lecithin. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett tal-pakkett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Darba kuljum.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-desikkant

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħħi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Advagraf 3 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: { numru } [Kodiċi tal-prodott]
SN: { numru } [in-numru tas-serje]
NN: { numru } [numru ta' rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod
Tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Darba kuljum

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS TAL-ALUMINJU Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod (30, 50, 100 f'Qartas tal-Aluminju)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus
Mill-ħalq

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħħi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula iebša li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebša li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebša li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebša li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebša li jerħu il-medicina bil-mod
100×1 kapsula iebša li jerħu l-mediċina bil-mod

6. OHRAJN

Astellas Pharma Europe B.V.

Darba kuljum

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 5 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u traċċi ta' soja lecithin. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett tal-pakkett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu il-medicina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Darba kuljum.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-desikkant

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħhi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Advagraf 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: { numru } [Kodiċi tal-prodott]
SN: { numru } [in-numru tas-serje]
NN: { numru } [numru ta' rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod
Tacrolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Darba kuljum.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

QARTAS TAL-ALUMINJU Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod (30, 50, 100 f'Qartas tal-Aluminju)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod
Tacrolimus
Jingħata mill-halq

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tneħħi l-qartas tal-aluminju u qabel ma jiskadi

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
30×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
50×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod
100×1 kapsula iebsa li jerħu l-mediċina bil-mod

6. OHRAJN

Astellas Pharma Europe B.V.

Darba kuljum

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Advagraf 0.5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod

Advagraf 1 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod

Advagraf 3 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod

Advagraf 5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod

Tacrolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Advagraf u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Advagraf
3. Kif għandek tuża Advagraf
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Advagraf
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Advagraf u għalxiex jintuża

Advagraf fih is-sustanza attiva tacrolimus. Wara t-trapjant tal-organu li tkun għamilt (tal-fwied, tal-kilwa), is-sistema immuni ta' ġismek tipprova tirriġetta l-organu l-ġdid. Advagraf jintuża biex jikkontrolla r-respons immuni ta' ġismek billi jgħin lil ġismek jaċċetta l-organu trapjantat.

Tista' wkoll tingħata Advagraf għal rifjut li tkun qed issir tat-trapjant li tkun għamilt tal-fwied, tal-kliewi, tal-qalb jew ta' xi organu ieħor jew jekk xi kura li kont qed tiegħu qabel ma kinitx biżżejjed biex tikkontrolla dan ir-respons immuni wara t-trapjant tiegħek.

Advagraf jingħata lil persuni adulti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Advagraf

Tihux Advagraf

- jekk int allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal tacrolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk int allergiku/a għal sirolimus jew għal kwalunkwe antibijotiku-makrolidi (eż. erythromycin, clarithromycin, josamycin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Prograf u Advagraf, it-tnejn għandhom is-sustanza attiva tacrolimus. Minkejja dan, Advagraf jittiehed darba kuljum, filwaqt li Prograf jittiehed darbtejn kuljum. Dan għaliex il-kapsuli ta' Advagraf jerhu l-mediċina tacrolimus bil-mod (rilaxx iktar bil-mod fuq żmien itwal). Advagraf u Prograf ma jistgħux jittiehdu wiehed flok l-ieħor.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda milli ġejjin tapplika għalik:

- jekk qed tiegħu xi mediċina msemmija hawn taħt fis-sezzjoni 'Mediċini oħra u Advagraf'

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied
- jekk għandek dijarrea għal iktar minn gurnata waħda
- jekk thoss ugiegħ abdominali akkumpanjat jew la ma sintomi bhall bard, deni, dardir jew remettar
- jekk għandek xi alterazzjoni fl-attività elletrika ta' qalbek li tissejjaħ prologazzjoni tal-QT.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk waqt it-trattament tbatu minn:

problemi bil-vista bħal vista mċajpra, bidliet fil-vista tal-kulur, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp tal-vista tiegħek jiġi ristrett.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża tiegħek ta' Advagraf.

Għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Minn żmien għal żmien, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmillek testijiet tad-demem, tal-awrina, tal-qalb, u tal-għajnejn biex jagħtik id-doża tajba ta' Advagraf.

Illimita kemm toqgħod fix-xemx u fid-dawl UV (ultravjola) meta tkun fuq il-kura ta' Advagraf. Dan għaliex l-immunosuppressanti jistgħu jżidu r-riskju ta' kanċer tal-gilda. Ilbes hwejjeġ bi protezzjoni adattata u uża wkoll dlik li jkun fih fattur protettiv qawwi kontra r-raġġi tax-xemx.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Advagraf mhux rakkomandat fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Advagraf

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anke dawk mingħajr riċetta u xi kura tal-ħxejjex.

Mhux rakkomandat li tieħu Advagraf flimkien ma' ciclosporin (mediċina oħra li tintuża biex tevita rifjut tal-organu trapjantat).

Il-livelli tad-demem ta' Advagraf jistgħu jkunu effettwati minn mediċini oħra li tieħu, u l-livelli tad-demem ta' mediċini oħra jistgħu jkunu effettwati bit-teħid ta' Advagraf u tkun teħtieġ interruzzjoni jew tnaqqis jew zieda fid-doża ta' Advagraf. B'mod partikolari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu jew jekk reċentement ħadt xi mediċini bħal:

- mediċini antifungali u antibijotiċi, partikolarment dawk imsejja antibijotiċi makrolidi, li jintużaw kontra l-infezzjonijiet eż. ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, clotrimazole, u isavuconazole, erythromycin, clarithromycin, josamycin, u rifampicin
- inibituri protesi HIV (eż. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il-mediċina booster cobicistat, u pilloli ta' kombinazzjoni, li jintużaw għat-trattament tal-infezzjoni HIV
- inibituri ta' protease HCV (eż. telaprevir, boceprevir, u l-kombinazzjoni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir) li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni tal-Epatite Ċ.
- nilotinib u imatinib (użati għat-trattament ta' ċerti kanċers)
- mycophenolic acid, użat għas-soppressjoni tas-sistema immuni biex jipprevjeni r-rifjut tat-trapjant
- mediċini għall-ulċeri fl-istonku u rifluss tal-aċidu (eż. omeprazole, lansoprazole jew cimetidine)
- antiemetiċi, li jintużaw għall-kura tad-dardir u r-rimettar (eż. metoclopramide)
- cisapride jew l-anti-aċidu magnesium-aluminium-hydroxide, li jintuża għall-ħruq ta' stonku
- il-pillola kontraċettiva jew xi kura oħra ormonali b'ethinylestradiol, kura ormonali b'danazol
- mediċini għall-kura tal-pressjoni għolja jew problemi fil-qalb (eż. nifedipine, nicardipine, diltiazem u verapamil)
- mediċini kontra l-arritmja (amiodarone) użati għall-kontroll tal-arritmja (taħbit irregolari tal-qalb)
- mediċini magħrufa bħala "statins" li jintużaw fil-kura ta' min għandu kolesterol għoli u trigliċeridi
- phenytoin jew phenobarbital, biex jikkuraw l-epilessija

- il-kortikosteroidi prednisolone u methylprednisolone, li jagħmlu parti mill-klassi tal-kortikosteroidi li jintużaw għat-trattament ta' infjammazzjoni jew li jibaxxu s-sistema immunitarja (eż. f'rifjut tat-trapjant)
- nefazodone, li jintuża fil-kura tad-depressjoni
- mediċini tal-ħxejjex li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jew estratti ta' *Schisandra sphenanthera*

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu jew teħtieġ tieħu ibuprofen (li jintuża f'każ ta' deni, infjammazzjoni u uġiġħ), amphotericin B (li jintuża għall-infezzjonijiet batterjali) jew antivirali ((li jintuża għall-infezzjonijiet virali eż. aciklovir). Dawn jistgħu jżidulek il-problemi fil-kliewi jew fis-sistema nervuża meta tohodhom flimkien ma' Advagraf.

It-tabib tiegħek jeħtieġ ukoll ikun jaf jekk, waqt li qed tieħu Advagraf, intix qed tieħu wkoll supplimenti ta' potassju jew ċerti dijuretici li jintużaw għal-insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja u mard tal-kliewi (eż. amiloride, triamterene jew spironolactone), NSAIDs (eż. ibuprofen) li jintużaw għad-deni, infjammazzjoni u uġiġħ, antikoagulanti (li jraqu id-demm), jew mediċini orali għall-kura tad-dijabete.

Jekk teħtieġ xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minn qabel.

Advagraf ma' ikel u xorb

Evita l-grejpfrut (kif ukoll is-sugu tal-grejpfrut) waqt li tkun qed tieħu Advagraf għax jista' jaffetwa l-livelli tiegħu fid-demm.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża Advagraf.

Advagraf jgħaddi fil-halib tas-sider. Għalhekk ma għandekx tredda' waqt li qed tuża Advagraf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew tuża xi għodda jew magni jekk thossok sturdut jew bi nġhas jew ikollok xi problemi biex tara sewwa wara li tieħu Advagraf. Dawn l-effetti jidhru aktar sikwit jekk tixrob l-alkoħol miegħu.

Advagraf fih il-lattosju u l-lecithin (soja)

Advagraf fih lattosju (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi xorta ta' zokkor, kellek lit-tabib qabel ma tibda tieħu din il-mediċina.

Il-linka użata fuq il-kapsuli ta' Advagraf fiha soja lecithin. Jekk int allegiku/a għall-karawett jew soja, kellek lit-tabib tiegħek halli hu jiddeċiedi jekk għandekx tuża din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Advagraf

Dejjem għandek tieħu Advagraf skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Din il-mediċina għandha tingħata lilek biss minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti li kellhom trapjant.

Kun ċert li dejjem tingħata l-istess mediċina ta' tacrolimus kull meta tiġbor ir-riċetta tiegħek, sakemm l-ispeċjalista tat-trapjanti tiegħek jaqbel li taqleb għal mediċina differenti ta' tacrolimus. Għandek tieħu din il-mediċina darba kuljum. Jekk id-dehra tal-mediċina ma tkunx l-istess bħal tas-soltu, jew jekk l-istruzzjonijiet tad-dożaġġ inbidlu, kellek lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek mill-aktar fis possibbli halli tkun ċert li għandek il-mediċina it-tajba.

Id-doża li ssoltu tibda biha biex tevita rifjut tal-organu trapjantat jiddeċidiha t-tabib skont il-piż ta' ġismek. Id-doża li tingħata fil-bidu kuljum wara t-trapjant, tkun generalment bejn

0.10 – 0.30 mg kuljum għal kull kg tal-piż tal-ġisem

imma dan jiddependi mill-organu trapjantat. Jistgħu jintużaw l-istess doži għat-trattament tar-rifjut.

Id-doża tiddependi mill-kondizzjoni ġenerali tiegħek u fuq liema xorta ta' kura oħra immunosuppressiva tkun qed tiegħu.

Wara li tkun bdejt il-kura b' Advagraf, it-tabib joħodlok sikwit testijiet tad-demmm biex ikun jista' jasal għad-doża korretta. Wara dan ikun jeħtieġ li t-tabib tiegħek jagħmillek testijiet regolari tad-demmm biex jiddefinixxi d-doża korretta u jagġustha minn żmien għal żmien. It-tabib tiegħek aktarx li jnaqqaslek id-doża ta' Advagraf jekk jara li l-kondizzjoni tiegħek tkun stabbilit ruhha. It-tabib tiegħek jgħidlek eżatt kemm għandek tiegħu kapsuli.

Jeħtieġ li tiegħu Advagraf kuljum sakemm ikollok bżonn immunosuppressjoni biex tipprevjeni rifjut tal-organu trapjantat tiegħek. Żomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Advagraf jittiehed mill-ħalq filgħodu darba kuljum. Ħu Advagraf fuq stonku vojtt jew minn sagħtejn sa tliet sigħat wara li tiekoll. Stenna mill-inqas siegħa sakemm terġa' tiekoll. Ħu l-kapsuli immedjatement wara li toħroġhom mill-folja. Il-kapsuli għandek tiblaxgħom **shah** ma' tazza ilma. Tiblax id-desikkant li jkun hemm fil-qartas tal-fidda.

Jekk tiegħu aktar Advagraf milli suppost

Jekk bi żball ħadt Advagraf aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jew lid-dipartiment tal-emergenza tal-egreb sptar.

Jekk tinsa tiegħu Advagraf

Jekk filgħodu nsejt tiegħu l-kapsuli ta' Advagraf, huđhom mill-aktar fis possibbli dakinhar stess. Tihux doża doppja l-għada filgħodu.

Jekk tiegħu aktar Advagraf

Jekk twaqqaf il-kura ta' Advagraf tista' tkabbar ir-riskju ta' rifjut tal-organu trapjantat. Twaqqafx il-kura jekk it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Advagraf inaqqas il-mekkanizmu ta' difiża tal-ġisem tiegħek stess (sistema immunitarja) li ma tibqax daqstant tajba daqs is-soltu fil-ġlieda tagħha kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk, waqt li qed tiegħu Advagraf tkun aktar espost għall-infezzjonijiet.

Jista' jkun hemm xi effetti serji, inkluż reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi. Wara l-kura b' Advagraf ġew irrapportati tumuri benigni u malinji.

Każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (tnaqqis severa ħafna taċ-ċelluli ħomor tad-demmm), agranuloċitosi (tnaqqis sever ħafna taċ-ċelluli bojod tad-demmm) u anemija emolitika (tnaqqis taċ-ċelluli ħomor tad-demmm minħabba tqassim anormali) ġew irrapportati.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Żieda taz-zokkor fid-demmm, dijabete mellitus, żieda ta' potassju fid-demmm
- Diffikultà fl-irqad
- Rogħda, uġiġħ ta' ras
- Żieda fil-pessjoni
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Dijarrea, dardir

- Problemi fil-kliewi

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Tnaqqis fil-ġhadd taċ-ċelluli tad-demmm (plejtlits, ċelluli ħomor jew bojod tad-demmm), żieda fil-ġhadd taċ-ċelluli bojod tad-demmm, tibdil fil-ġhadd taċ-ċelluli l-ħomor tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Tnaqqis fid-demmm ta' manjesju, fosfat, potassju, kalċju jew sodju, fluwidu żejded, żieda ta' aċidu uriku jew lipidi fid-demmm, nuqqas ta' aptit, żieda fl-aċidità tad-demmm, bidliet oħra fil-melħ tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Sintomi ta' anzjetà, konfużjoni u diżorjentazzjoni, dipressjoni, tibdil fil-burdata, ħmar-il-lejl, alluċinazzjonijiet, disturbi mentali
- Aċċessjonijiet, tfixkil meta f'sensik, tagħrix u tneħħim (nuqqas ta' ħass) (kultant li jwegġa') fl-idejn u s-saqajn, sturdamenti, nuqqas ta' ħila biex tikteb, disturbi fis-sistema nervuża
- Vista mċajpra, sensitività akbar għad-dawl, disturbi fil-ġhajnejn
- Ħsejjes ta' ċenċil fil-widnejn
- Tnaqqis ta' ċirkolazzjoni tad-demmm fil-vini tal-qalb, qalb tħabbat aktar malajr
- Fsada, sadda parzjali jew sħiħa tal-vini, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- Qtuġħ ta' nifs, disturbi fit-tessuti respiratorji tal-pulmun, ġbir ta' likwidu madwar il-pulmun, infjammazzjoni tat-tefaringi, soġħla, sintomi bħal tal-influwenza
- Problemi tal-istonku bħal infjammazzjoni jew ulċera li tikkaguna uġiġħ addominali jew dijarrea, fsada fl-istonku, infjammazzjoni jew ulċera fil-ħalq, ġabra ta' fluwidu fiż-żaqq, rifjut, uġiġħ addominali, indigestjoni, stitikezza, tġhaddi l-gass, nefħa, purgar maħlul
- Disturbi fil-kanal tal-marrara, sfurija fil-ġilda minħabba problemi tal-fwied, ħsara fit-tessut tal-fwied u infjammazzjoni tal-fwied
- Ħakk, raxx, telf ta' xagħar, akne, żieda fl-ġharaq
- Uġiġħ fil-ġogi, dirġhajn, dahar jew riġlejn, spażmi muskolari
- Nuqqas ta' hidma tal-kliewi, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, urinazzjoni batuta jew bl-uġiġħ
- Debbulizza ġenerali, deni, ġabra ta' fluwidu fil-ġisem, uġiġħ u skonfort, żieda ta' enzimi alkalini fosfati fid-demmm, żieda fil-piż, ħass ta' disturbi fit-temperatura
- Nuqqas ta' hidma fl-organu trapjantat.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Bidla fl-ġhoqiedi tad-demmm, tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Deidrazzjoni (nixfa), ma tistax tġhaddi l-awrina
- Riżultati tad-demmm li mhumiex normali: tnaqqis ta' proteini jew zokkor, żieda fl-enzima *lactate dehydrogenase*
- Kōma, emorraġija fil-moħħ, attakk, paralizi, disturbi fil-moħħ, anormalitajiet fil-kliem u fil-lingwa, problemi ta' memorja
- Lenti tal-ġhajn mżellġa/mhux ċara, smiġħ mhux ċar
- Tahbit irregolari tal-qalb, waqfien tat-tahbit tal-qalb, tnaqqis fil-hidma tal-qalb, taqlib fil-muskolu tal-qalb, nefħa tal-muskolu tal-qalb, tahbit aktar qawwi tal-qalb, ECG anormali, tahbit anormali tal-qalb u tal-polz
- Ġhoqda demm f'vina ta' id jew ta' sieq, xokk
- Diffikultajiet fin-nifs, taqlib fil-kanal respiratorju, aźma
- Ostruzzjoni fil-musrana, żieda fil-livell tad-demmm tal-enzima amylase, titliġħ tal-kontenut tal-istonku fil-grieżem, dewmien tat-tbattil tal-istonku
- Infjammazzjoni tal-ġilda, sensazzjoni ta' hruq fix-xemx
- Problemi tal-ġogi
- Menstruazzjoni bl-uġiġħ u tneħħija anormali ta' demm
- Diversi organi ma jahdmux, mard bħal tal-influwenza, sensitività akbar għas-sħun u l-kiesaf, ħass ta' pressjoni fuq is-sider, tferfir jew xi ħass ieħor mhux tas-soltu, żieda tal-enzima lactate dehydrogenase fid-demmm, tnaqqis fil-piż

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- Fsada żġhira fil-ġilda minħabba ġheqiedi tad-demmm
- Żieda fl-ebusija muskolari

- Ghama, titrix
- Ġbir ta' fluwidu madwar il-qalb
- Qtugh ta' nifs akut
- Formazzjoni ta' ċesti fil-frixa
- Problemi fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem fil-fwied
- Mard serju b'infafet fil-ġilda, fil-ħalq, fl-ġhajnejn u fil-ġenitali; zieda fil-pil
- Ghatx, uġiġħ, ħass ta' ġħafis fis-sider, nuqqas ta' mobbiltà, ulċera

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 000):

- Dgħjufija muskolari
- *Scan* anormali tal-qalb
- Fwied ma jaħdimx,
- Tbatija biex tgħaddi l-awrina bid-demem fl-awrina
- Zieda fit tessut xaħmi

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Anormalità tan-nerv ottiku (newropatija ottika)

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Advagraf

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Advagraf wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara il-kelma "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Uża l-kapsuli ibsin li jerħu l-medicina bil-mod fi żmien sena minn meta tiftaħ il-qartas tal-aluminju.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Advagraf

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus
Kull kapsula Advagraf 0.5 mg fiha 0.5 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat).
Kull kapsula Advagraf 1 mg fiha 1 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat).
Kull kapsula Advagraf 3 mg fiha 3 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat).
Kull kapsula Advagraf 5 mg fiha 5 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
X'fiha l-kapsula: hypromellose, ethylcellulose, lactose, magnesium stearate.
Il-qoxra tal-kapsula: titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E 172), red iron oxide (E 172), sodium laurylsulfate, gelatin.
Stampat bil-linka: shellac, lecithin (soja), simeticone, red iron oxide (E172), hydroxypropylcellulose.

Kif jidher Advagraf u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin ta' Advagraf 0.5 mg li jerħu l-mediċina bil-mod huma kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati bl-aħmar b'“0.5 mg” fuq l-għatu isfar ċar tal-kapsula u bi “★ 647” fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad.

Il-kapsuli ta' Advagraf 0.5 mg li jerħu l-mediċina bil-mod issibhom fil-folji jew kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja ta' 10 kapsuli mqarsta fil-fidda, b'desikkant. Issib ukoll il-kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod f'pakketti ta' 30, 50 u ta' 100 jew 30×1, 50×1 u 100×1 kapsula li terħi l mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Il-kapsuli ibsin ta' Advagraf 1 mg li jerħu l-mediċina bil-mod huma kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati bl-aħmar “1 mg” fuq l-għatu abjad tal-kapsula u b'“★ 677” fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad. Il-kapsuli ta' Advagraf 1 mg li jerħu l-mediċina bil-mod issibhom fil-folji jew kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja ta' 10 kapsuli mqarsta fil-fidda, b'desikkant. Issib ukoll il-kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod f'pakketti ta' 30, 50, 60 u 100 jew 30×1, 50×1, 60×1 u 100×1 kapsula li terħi l mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Il-kapsuli ibsin ta' Advagraf 3 mg li jerħu l-mediċina bil-mod huma kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati bl-aħmar b'“3 mg” fuq l-għatu aħmar jagħti fil-griz tal-kapsula u b'“★637” fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad. Il-kapsuli ta' Advagraf 3 mg li jerħu l-mediċina bil-mod issibhom fil-folji jew kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja ta' 10 kapsuli mqarsta fil-fidda, b'desikkant. Issib ukoll il-kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod f'pakketti ta' 30, 50 u ta' 100 jew 30×1, 50×1 u 100×1 kapsula li terħi l mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Il-kapsuli ibsin ta' Advagraf 5 mg li jerħu l-mediċina bil-mod huma kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati bl-aħmar bi “5 mg” fuq l-għatu aħmar jagħti fil-griz tal-kapsula u bi “★687” fuq l-għatu oranġjo tal-kapsula, mimlija trab abjad. Il-kapsuli ta' Advagraf 5 mg li jerħu l-mediċina bil-mod issibhom fil-folji jew kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja ta' 10 kapsuli mqarsta fil-fidda, b'desikkant. Issib ukoll il-kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod f'pakketti ta' 30, 50 u ta' 100 jew 30×1, 50×1 u 100×1 kapsula li terħi l mediċina bil-mod mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti qegħdin għal bejgħ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għas-Suq:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

L-Olanda

Manifattur:

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel.: +370 37 408 681

Faks.: +370 37 408 682

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ Tel.: +371 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1-4011 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tacrolimus (formulazzjonijiet sistemici), il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Interazzjoni ma' isavuconazole

Isavuconazole huwa inibitur moderat ta' CYP3A4/5 u l-użu fl-istess ħin ta' substrati bħall-immunosoppressant tacrolimus jista' jżid l-esponiment sistemiku għal tacrolimus. Isavuconazole huwa disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni għal aspargillożi u mukormikożi f'pazjenti li għalihom amphotericin B mhuwiex xieraq. Wara l-analiżi ta' żewġ każijiet tal-letteratura, studju farmakokinetiku ppubblikat f'adulti b'saħħithom u studju retrospettiv f'persuni li jirċievu trapjant tal-fwied, minħabba li persuni li jirċievu trapjant jistgħu jkunu suxxettibbli b'mod partikolari għal infezzjoni fungali minħabba immunosoppressjoni u għalhekk li l-użu ta' isavuconazole fejn amphotericin B mhuwiex ikkunsidrat xieraq f'din il-popolazzjoni mhuwiex probabbli, il-PRAC ikkunsidra li t-tagħrif dwar il-prodott għal tacrolimus għandu jiġi aġġornat sabiex jirrifletti l-potenzjal għal din l-interazzjoni.

Interazzjoni ma' cobicistat

Cobicistat hu inibitur selettiv ta' CYP3A4. Is-sinjali tal-interazzjoni bejn medicina u oħra ta' tacrolimus u cobicistat ibbażat fuq każ tal-letteratura identifikat infetaħ, segwit minn erba' każijiet oħra identifikati f'Eudravigilance, inklużi żewġ każijiet tal-letteratura. Għalkemm l-għadd ta' każijiet identifikati fil-kuntest tal-esponiment għal tacrolimus huwa baxx, interazzjoni farmakokinetika permezz ta' CYP3A4 hija bijoloġikament plawsabbli u diġà hi inkluża fl-SmPCs ta' prodotti li fihom cobicistat. Minħabba li tacrolimus għandu indiċi terapewtiku dejjaq assoċjat ma' tossiċità f'dożi għoljin, it-tagħrif dwar il-prodott għandu jiġi aġġornat sabiex jirrifletti l-potenzjal għal din l-interazzjoni.

Interazzjoni mal-inibituri ta' tyrosine kinase, nilotinib u imatinib

Nilotinib hu inibitur relattivament b'saħħtu ta' CYP3A4 u monitoraġġ u aġġustament fid-doża xierqa jistgħu jkunu neċessarji għal substrati ta' CYP3A4 li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq waqt it-trattament b'nilotinib, inkluż tacrolimus. Imatinib hu substrat ta' u jista' jinibixxi CYP3A4 u l-attenzjoni hija rakkomandata waqt l-użu fl-istess ħin ma' substrati ta' CYP3A4 li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq, bħal tacrolimus. Wara każ identifikat wieħed ta' interazzjonijiet bejn tacrolimus u nilotinib u żewġ każijiet għal imatinib, minħabba l-plawsabbiltà bijoloġika, l-indiċi terapewtiku dejjaq ta' tacrolimus u l-ambitu kliniku speċjalizzat għall-użu fl-istess ħin ta' dawn il-prodotti mediċinali, huwa rakkomandat aġġornament tat-tagħrif dwar il-prodott.

Interazzjoni ma' ritonavir (preżenti f'kombinazzjonijiet antivirali li jaġixxu b'mod dirett għal epatite C)

Ritonavir huwa preżenti f'kombinazzjoni b'doża fissa ma' ombitasvir u paritaprevir li tingħata bi jew mingħajr dasabuvir għat-trattament ta' epatite C. F'din il-kombinazzjoni dan jaġixxi bħala potenzjatur farmakokinetiku, mhux bħala aġent antivirali. It-tagħrif dwar il-prodott ta' tacrolimus fih twissija dwar l-interazzjoni potenzjali ma' ritonavir fil-kuntest tal-użu bħala inibitur tal-protease HIV. Abbażi ta' studju farmakokinetiku, analiżi retrospettiva u rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża sostanzjali fl-SmPCs ta' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u Dasabuvir, il-PRAC jikkunsidra li l-interazzjoni ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir għandha tiġi inkluża fit-tagħrif dwar il-prodott.

Interazzjoni ma' Mycophenolic acid

Wara l-analiżi ta' studju mhux kliniku, studju farmakokinetiku u diversi studji oħra, huwa kkunsidrat li meta tacrolimus jiġi preskritt b'doża partikolari ta' prodott ta' mycophenolic acid (MPA), l-esponiment għal MPA jkun ogħla bl-għoti fl-istess ħin ta' tacrolimus milli bl-għoti fl-istess

ħin ta' ciclosporin għax ciclosporin jinterrompi ċ-ċirkolazzjoni enterepatika ta' MPA filwaqt li tacrolimus ma jagħmilx dan. L-emenda għat-tagħrif dwar il-prodott hija rakkomandata biex tinforma lit-tobba dwar il-bidla minn ciclosporin għal tacrolimus fil-preżenza ta' mycophenolic acid.

Newropatija ottika

Wara serje ta' każijiet identifikati li jiddeskrivu lil pazjenti b'newropatija ottika bilaterali assoċjata ma' profilassi ta' tacrolimus, l-MAHs intalbu jipprovdu reviżjoni kumulattiva dwar l-assoċjazzjoni potenzjali ma' newropatija ottika. L-evidenza disponibbli tappoġġja assoċjazzjoni kawżali bejn tacrolimus u newropatija ottika u għalhekk l-aġġornament tat-tagħrif dwar il-prodott hija ġustifikata abbażi ta' każijiet ta' dechallenge pożittiv u relazzjoni temporali plawsabbli.

Mikroanġjopatija trombotika

Wara l-każ li rċiviet Swissmedic, każ tal-letteratura ppubblikat f'persuna li rċeviet trapjant tal-kliwi, analiżi retrospettiva ta' 14-il pazjent u l-analiżi sistemika tal-letteratura, huwa kkunsidrat li hemm evidenza ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA, thrombotic microangiopathy) medjata minn tossiku u kkawżata minn tacrolimus b'attività normali ta' ADAMTS13. Għalhekk, it-tagħrif dwar il-prodott huwa aġġornat biex jinforma lit-tobba li tacrolimus jista' jikkawża TMA b'attività normali ta' ADAM-TS.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tacrolimus (formulazzjonijiet sistemici) is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom tacrolimus (formulazzjonijiet sistemici) huwa mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.