

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula
Advagraf 1 mg retard kemény kapszula
Advagraf 3 mg retard kemény kapszula
Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

51,09 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

A jelölőfesték, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölőfesték teljes összetételének 0,48%-a).

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

102,17 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

A jelölőfesték, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölőfesték teljes összetételének 0,48%-a)

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

306,52 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

A jelölőfesték, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölőfesték teljes összetételének 0,48%-a)

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

510,9 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

A jelölőfesték, amit a kapszula megjelölésére használnak, nyomokban tartalmaz szójalecitint (a jelölőfesték teljes összetételének 0,48%-a)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard kemény kapszula.

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó zselatinkapszula, vörös, „0.5 mg” felirattal a felső, világossárga és „★ 647” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó zselatinkapszula, vörös, „1 mg” felirattal a felső, fehér és „★ 677” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó, zselatinkapszula, vörös, „3 mg” felirattal a felső, narancs és „★ 637” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

Fehér port tartalmazó, zselatinkapszula, vörös, „5 mg” felirattal a felső, szürkésvörös és „★ 687” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtt vese- vagy máj-allograft recipienseknél az átültetett szerv kilökődésének profilaxisa.

Felnőtt betegeknél az egyéb immunsuppresszív gyógyszerrel történő kezelésre rezisztens allograft-rejekció kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Advagraf a takrolimusz napi egyszeri adagolású orális gyógyszerformulációja. Az Advagraf-kezelés megfelelően képzett és a szükséges eszközökkel rendelkező szakember által végzett gondos monitorozást igényel. Csak az immunsuppresszív terápiában és a transzplantált betegek kezelésében jártas orvosok írhatják fel ezt a gyógyszert, és kezdeményezhetik a megkezdett immunsuppresszív terápia megváltoztatását.

A takrolimuszt tartalmazó, szájon át alkalmazható különféle készítmények klinikai felügyelet nélkül nem helyettesíthetők egymással.

A takrolimuszt tartalmazó, szájon át alkalmazható különféle – eltérő hatóanyagleadási profillal rendelkező – készítmények közötti véletlen, nem tervezett vagy orvosi felügyelet nélkül végrehajtott váltás nem biztonságos. A takrolimusz szisztémás expozíciójának klinikailag jelentős különbözőségéből fakadóan az ilyen váltás graftkilökődéshez vagy a mellékhatások gyakoriságának növekedéséhez vezethet, beleértve az elégtelen vagy a túlzott immunsuppressziót. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi terápiás rend szerint, a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos szoros felügyelete alatt végezhető (lásd 4.4 és 4.8 pont)., A takrolimusz szisztémás expozíciójának állandó szinten tartása érdekében bármilyen más gyógyszerformulációra történő váltást követően terápiás gyógyszer-szint-monitorozást kell végezni és az adagot módosítani kell.

Adagolás

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagok csak iránymutatásnak tekinthető. Az Advagraf alkalmazása rutinszerűen más immunsuppresszív szerekkel együtt történik, a posztoperatív időszak kezdetén. Adagja a választott immunsuppresszív protokolltól függően változhat. Az Advagraf adagolása minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a vérszint monitorozása segít (lásd alább, „Terápiásgyógyszer-szint-monitorozás”). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunsuppresszív protokoll megváltoztatását.

A *de novo* vesetranszplantált betegeknél a takrolimusz AUC₀₋₂₄-értéke az Advagraf esetében az első napon 30%-kal, májtranszplantált betegeknél 50%-kal volt alacsonyabb, az azonos adagban adott azonnali hatóanyagleadású (Prograf) kapszulához viszonyítva. A 4. npra a mélyponti szintekkel mért szisztémás expozíció hasonló mind a vese-, mind a májtranszplantált betegeknél, mindkét gyógyszerformuláció esetén. Advagraf-kezelés esetén a takrolimusz mélyponti szintjeinek körültekintő és gyakori ellenőrzése ajánlott a transzplantációt követő első két hétben, hogy a megfelelő gyógyszer expozíció biztosított legyen közvetlenül a poszt-transzplantációs szakaszban. Mivel a takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület, ezért az Advagraf adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll az egyensúlyi állapot.

A graftkilökődés megakadályozása érdekében az immunszuppressziót fenn kell tartani, ezért a per os kezelés időtartamára vonatkozó korlát nem adható.

A vesetranszplantátum kilökődésének profilaxisa

Az Advagraf-terápiát napi 0,20-0,30 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül el kell kezdeni.

Az Advagraf adagja a transzplantációt követő időszakban általában csökken. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására, ami Advagraf monoterápiához vezet. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező változások módosíthatják a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez további módosításokat tehet szükségessé az adagolásban.

A májtranszplantátum kilökődésének profilaxisa

Az Advagraf-terápiát napi 0,10-0,20 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követően 12-18 órán belül el kell kezdeni.

Az Advagraf adagjait a transzplantációt követő időszakban általában csökkentik. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására, ami Advagraf- monoterápiához vezet. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez további adag módosításokat tehet szükségessé.

A Prograffal kezelt betegek átállítása Advagrafra

Azoknak az allograft transzplantált betegeknek, akik fenntartó kezelésként napi kétszer kapnak Prograf kapszulát, a napi egyszeri adagolású Advagrafra való átállításához a teljes napi dózist 1:1 (mg:mg) arányban kell átszámítani.

Azoknál a stabil betegeknél, akiket a (naponta kétszer adandó) Prograf kapszuláról a (naponta egyszer adandó) Advagrafra állítottak át a teljes napi dózis 1:1 (mg:mg) arányú átszámolása alapján, a takrolimusz szisztémás expozíciója (AUC_{0-24}) az Advagraf esetében kb. 10%-kal alacsonyabb volt, mint a Prograf alkalmazásakor. A takrolimusz mélyponti szintje (C_{24}) és a szisztémás expozíció (AUC_{0-24}) közötti összefüggés az Advagraf esetében hasonló a Prograféhoz. Prograf kapszuláról Advagrafra történő átváltáskor a takrolimusz mélyponti szintjeit meg kell mérni az átállítás előtt, valamint az átállást követő két héten belül. Az átállítást követően a takrolimusz mélyponti szintjeit ellenőrizni kell, és ha szükséges, a dózismódosítást úgy kell elvégezni, hogy hasonló szisztémás expozíciót lehessen fenntartani. A hasonló szisztémás expozíció fenntartásához a dózist módosítani kell.

Átállítás ciklosporinról takrolimuszra

Különösen kell figyelni, mikor a betegek ciklosporin-alapú kezelését takrolimusz-alapú kezelésre állítják át (lásd 4.4 és 4.5 pont). A ciklosporin és a takrolimusz egyidőben történő alkalmazása nem javasolt. Az Advagraf-terápia csak a ciklosporin vérkoncentrációjának és a beteg klinikai állapotának mérlegelése után kezdhető el. Az adagolást mindaddig el kell halasztani, amíg a ciklosporin emelkedett koncentrációban van jelen a vérben. Gyakorlatban, a takrolimusz alapú terápiát a ciklosporin leállítása után 12-24 órával indítják. Az átállítás után a ciklosporin vérszintjét továbbra is ellenőrizni kell, mivel ez hatással lehet a ciklosporin clearance-ére.

Az allograft rejekció kezelése

A rejekciós epizódok kezelésére a takrolimusz adagok emelését, kiegészítő kortikoszteroid-kezelést, valamint mono-/poliklonális ellenanyagok rövid ciklusú adását egyaránt alkalmazzák. Ha toxicitás jeleit észlelik, mint például kifejezett mellékhatások (lásd 4.8 pont) az Advagraf adagjának csökkentésére lehet szükség.

Az allograft rejekció kezelése vese- és májtranszplantáció után

Az egyéb immunszuppresszív szerekről a napi egyszeri Advagrafra történő átállításkor a kezelést a vese- és májtranszplantáció, illetve a transzplantátum kilökődésének profilaxisa esetén ajánlott kezdő per os adaggal kell kezdeni.

Az allograft rejekció kezelése szívtranszplantáció után

Advagrafra átállított felnőtt betegeknél a kezdő 0,15 mg/ttkg adagot per os, naponta egyszer, reggel kell bevenni.

Az allograft rejekció kezelése egyéb allograft transzplantációk után

Noha a tüdő-, pancreas- és béltranszplantált betegeknél nincs az Advagraffal klinikai tapasztalat, a Prograf kapszulát tüdőtranszplantált betegeknél 0,10-0,15 mg/ttkg/nap, hasnyálmirigy-transzplantált betegeknél 0,2 mg/ttkg/nap, béltranszplantált betegeknél 0,3 mg/ttkg/nap per os kezdő dózisban alkalmazzák.

Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás

Az adagolásnak minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a takrolimusz teljes vérben mért mélyponti szintjének monitorozása segít.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a takrolimusz teljesvér-koncentrációjának meghatározására. A klinikai gyakorlatban kapott individuális értékek és az irodalomban publikált értékek összehasonlítását körültekintően, és az alkalmazott vizsgálómódszerek ismeretében kell megítélni. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a takrolimusz teljesvér-szintjét immunoassay módszerek alkalmazásával monitorozzák. A takrolimusz mélyponti szintje (C_{24}) és szisztémás expozíciója (AUC_{0-24}) közötti összefüggés az Advagraf és a Prograf esetén hasonló.

A takrolimusz mélyponti vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. Meg kell határozni a takrolimusz mélyponti vérszintjét – az Advagraf dózis bevitelét követő mintegy 24 óra elteltével –, közvetlenül a következő adag bevitelét megelőzően. A transzplantációt követő első két hétben a mélyponti vérszintek gyakori ellenőrzése ajánlott, amit a fenntartó kezelés során rendszeres időközönkénti ellenőrzés követ. A takrolimusz mélyponti vérszintjét a Prografról Advagrafra történő átállítás, dózismódosítás, az immunszuppresszív kezelés megváltoztatása vagy az olyan anyagok egyidejű alkalmazása után is szorosan monitorozni kell, amelyek megváltoztathatják a takrolimusz teljesvér-szintjét (lásd 4.5 pont). A vérszintellenőrzés gyakoriságának a klinikai igényeken kell alapulnia. A takrolimusz egy alacsony clearance-ű hatóanyag, ezért az Advagraf adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll a megcélzott egyensúlyi állapot.

Klinikai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a betegek többsége sikerrel kezelhető, ha a takrolimusz mélyponti vérszintje 20 ng/ml alatt tartható. A teljesvér-szint értékelésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát. A klinikai gyakorlatban a mélyponti vérszintek a korai poszt-transzplantációs szakaszban általában 5-20 ng/ml között voltak a máj-, és 10-20 ng/ml között a vese- és a szívtranszplantált betegek esetén. Az ezt követő fenntartó kezelés alatt a vérszintek rendszerint 5-15 ng/ml-es tartományban voltak a máj-, vese- és szívtranszplantált betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a takrolimusz mélyponti szintjének javasolt céltartományban történő tartása érdekében dóziscsökkentés válhat szükségessé.

Vesekárosodás

Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja (lásd 5.2 pont), dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxicus potenciálja miatt azonban mégis szükséges a vesefunkció gondos ellenőrzése (beleértve a szérum kreatinin koncentráció mérését, a kreatinin clearance kiszámítását és az ürített vizelet mennyiségének ellenőrzését).

Rassz

A kaukázusi rasszhoz viszonyítva a fekete bőrű betegeknek nagyobb takrolimusz adagra lehet szükségük, hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

Nem

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a férfi és nő betegek különböző dózisokat igényelnek a hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

Idősek

Jelenleg nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy időskorú betegeknél az adagolást módosítani kellene.

Gyermekek és serdülők

Az Advagraf biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták.

Korlátozottan rendelkezésre állnak adatok, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Az alkalmazás módja

Az Advagraf a takrolimusz napi egyszeri adagolású, per os alkalmazott gyógyszerformulációja. Az Advagraf per os napi adagját naponta egyszer, reggel javasolt beadni. Az Advagraf retard kemény kapszulát a buboréksomagolásból történő kivételt követően azonnal be kell venni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ne vegyék be a nedvességmegkötőt. A kapszulákat **egészben**, folyadékkal (lehetőleg vízzel) kell lenyelni. A maximális felszívódás elérése érdekében az Advagraf-ot rendszerint éhgyomorra kell bevenni, vagy legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2-3 órával azt követően (lásd 5.2 pont). Az elfelejtett reggeli adagot a lehető leghamarabb, még aznap be kell venni. Másnap reggel nem szabad dupla adagot bevenni.

Azoknál a betegeknél, akik a kezdeti poszttranszplantációs szakban nem képesek szájon át gyógyszert szedni, a takrolimusz-kezelést el lehet kezdeni intravénásan (lásd a „Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz” alkalmazási előírását), a megfelelő indikációban javasolt per os adag körülbelül egyötödével.

4.3 Ellenjavallatok

A takrolimusszal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Más makrolidekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimusz azonnali vagy elnyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformulációinak – figyelmetlenségből, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz vezetett, például graftkilökődés vagy olyan más mellékhatás megjelenése, ami lehet akár a túl alacsony, akár a túl magas takrolimusz-expozíció következménye. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi terápiás rend szerint, a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Az Advagraf nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy hatásosságra vonatkozó adatok korlátozottsága miatt.

Az egyéb immunszuppresszív szerekkel végzett kezeléssel szemben rezisztens felnőtt betegeknél az allograftkilökődés kezelésével kapcsolatosan az Advagraf retard készítménnyel jelenleg nincsenek klinikai adatok.

A transzplantátum felnőtt szív allograft recipiensekben történő kilökődésének profilaxisára vonatkozóan az Advagraf jelenleg még nincsenek klinikai adatok.

A transzplantáció utáni időszak kezdetén a következő paraméterek rendszeres ellenőrzése szükséges: vérnyomás, EKG, neurológiai status, látás, éhgyomri vércukorszint, elektrolitek (különösen a kálium),

máj- és vesefunkciós vizsgálatok eredményei, haematologiai és véralvadási paraméterek, valamint a plazmafehérje vizsgálatok eredményei. Amennyiben klinikailag jelentős eltérések észlelhetők, meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés módosítását.

Anyagok, amelyekkel kölcsönhatás léphet fel

CYP3A4-inhibitorokat és -induktorokat – a súlyos mellékhatásokat, például kilökődést vagy toxicitást okozó potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt – kizárólag transzplantációban jártas szakorvossal folytatott konzultációt követően szabad együttesen alkalmazni a takrolimusszal (lásd 4.5 pont).

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitorok együttes alkalmazása megnövelheti a takrolimusz vérszintjét, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet, többek között nephrotoxicitáshoz, neurotoxicitáshoz és QT-megnyúláshoz. Javasolt elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ritonavir, kobicisztát, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin vagy jozamicin) és a takrolimusz együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisának esetleges módosítása érdekében, az egyenletes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A beteg veseműködését, EKG-ját (a QT-intervallumot is beleértve), valamint klinikai állapotát szintén szorosan monitorozni kell.

A dózis módosításáról a betegek egyéni állapota alapján kell dönteni. Már a kezelés megkezdésekor is azonnali dóziscsökkentésre lehet szükség. (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-inhibitorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint alá csökkenhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

CYP3A4-induktorok

A CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazás csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, amelynek hatására potenciálisan megnövekedhet az átültetett szerv kilökődésének a kockázata. Javasolt elkerülni a takrolimusz erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin) való együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisának esetleges módosítása érdekében, az egyenletes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A graftfunkciót szintén szorosan monitorozni kell (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-induktorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint fölé emelkedhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

P-glikoprotein

Körültekintéssel kell eljárni a takrolimusz és P-glikoprotein-gátló gyógyszerek együttes alkalmazásakor, mivel megemelkedhet a takrolimusz vérszintje. Szorosan monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét a teljes vérben és a beteg klinikai állapotát. Szükség lehet a takrolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

Gyógynövénykészítmények

Az interakció kockázata miatt közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó vagy egyéb gyógynövénykészítmények alkalmazását kerülni kell az Advagraf szedése során, mert ez vagy a takrolimusz vérkoncentrációjának csökkenéséhez és a takrolimusz klinikai hatásának csökkenéséhez, vagy megnövekedett takrolimusz-vérkoncentrációhoz és a takrolimusz-toxicitás kockázatához vezet (lásd 4.5 pont).

Egyéb kölcsönhatások

A ciklosporin és a takrolimusz együttes alkalmazása kerülendő, és különös figyelemmel kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, aki előzőleg ciklosporint kapott (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A fokozott káliumfogyasztást, illetve kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A takrolimusznak és ismerten neurotoxikus hatású gyógyszereknek bizonyos kombinációi fokozhatják ezen hatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé hatékonyak. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását.

Nephrotoxicitás

A takrolimusz alkalmazása transzplantált betegeknél a vesefunkció károsodását okozhatja. Beavatkozás nélkül a kialakult akut vesekárosodás krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A károsodott vesefunkciójú betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, mivel szükség lehet a takrolimusz dózisának csökkentésére. A nephrotoxicitás kockázata fokozódhat abban az esetben, ha a takrolimuszt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyeket korábban összefüggésbe hoztak nephrotoxicitással (lásd 4.5 pont). Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatásuk van. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a takrolimusz mélyponti vérszintjét és a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, nephrotoxicitás felmerülése esetén pedig megfontolandó a dóziscsökkentés.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Takrolimusszal kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációról számoltak be. Mivel a gastrointestinalis perforáció orvosi szempontból jelentős esemény, amely életet veszélyeztető vagy súlyos állapothoz vezethet, a gyanús panaszok vagy tünetek jelentkezésekor azonnal mérlegelni kell a megfelelő kezelések alkalmazását.

Mivel a takrolimusz vérszintje jelentősen módosulhat hasmenéses epizódok során, ezért hasmenés fennállása esetén a takrolimusz-koncentrációk soron kívüli ellenőrzése javasolt.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A Prograftal kezelt betegeknél ritkán cardiomyopathiaként jelentett ventricularis vagy septum hypertrophiát figyeltek meg, és ez az Advagraf esetén is előfordulhat. A legtöbb eset reverzibilis volt, és olyankor fordult elő, amikor a takrolimusz mélyponti vérszintje az ajánlott maximális szintnél jóval magasabb volt. Ezen klinikai állapotok kockázatát növelő egyéb tényezők közé tartozott a már fennálló szívbetegség, kortikoszteroidok alkalmazása, magas vérnyomás, vese- vagy májműködési zavar, fertőzések, folyadék túlterhelés és ödéma. Ennek megfelelően a jelentős immunszuppresszióban részesülő, magas kockázati csoportba tartozó betegeket az átültetés előtt és után (például először az átültetést követő 3., majd a 9-12. hónapban) echokardiográfiával és EKG-val ellenőrizni kell. Amennyiben eltérések alakulnának ki, az Advagraf dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni a más immunszuppresszív szerrel folytatott kezelésre való áttérést. A takrolimusz megnyújthatja a QT-intervallumot, *Torsades de pointes* típusú ritmuszavar kialakulását okozhatja. Óvatosság szükséges olyan betegek esetén, akiknél fennáll a QT-szakasz megnyúlásának kockázata, ideértve azokat a betegeket, akiknek ez egyéni vagy családi anamnézisében QT-megnyúlás, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia és elektrolitzavarok szerepelnek. Körültekintően kell eljárni olyan betegek esetében is, akiknél veleszületett hosszú QT-szindrómát vagy szerzett QT-szakasz-megnyúlást diagnosztizáltak, illetve fennáll ezek gyanúja, valamint olyan betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyekről ismeretes, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot, elektrolitzavarokat okoznak, vagy fokozzák a takrolimusz-expozíciót (lásd 4.5 pont).

Lymphoproliferatív betegségek és malignitások

Takrolimusszal kezelt betegeknél Epstein–Barr-vírussal (EBV) összefüggő lymphoproliferatív betegség és más rosszindulatú daganatok, köztük bőrrák és Kaposi-sarcoma kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont).

Immunszuppresszív szerekkel történő kombinációja, mint például az antilymphocyta antitestek (például baziliximab, daklizumab) egyidejű adása fokozza az EBV-hez társuló lymphoproliferatív betegség kockázatát. EBV-virális kapszid antigén (VCA)-negatív betegek esetében lymphoproliferatív betegség kialakulásának fokozott kockázatáról számoltak be. Ezért ebben a betegcsoportban, az EBV-VCA szerológiai vizsgálat szükséges az Advagraf-kezelés megkezdése előtt. A kezelés ideje alatt az EBV-PCR gondos monitorozása ajánlott. Az EBV-PCR pozitivitás hónapokig fennmaradhat, és önmagában nem jelzi lymphoproliferatív betegség vagy lymphoma kialakulását.

Takrolimusszal kezelt betegeknél Kaposi-sarcomáról számoltak be, ideértve a betegség agresszív formáit és halálos kimenetelű eseteket is. Egyes esetekben a Kaposi-sarcoma regresszióját figyelték meg az immunszuppresszió intenzitásának csökkentését követően.

Más immunszuppresszív szerekhez hasonlóan, a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális kockázata miatt a napfénnel és UV-fénnyel történő expozíciót megfelelő védőruházat viselésével, magas fényvédő faktorú krém használatával csökkenteni kell.

Ugyanúgy, mint más potens immunszuppresszív vegyületek esetében, a szekunder karcinómák kockázata nem ismert.

Fertőző betegségek, az opportunista fertőzéseket is beleértve

Az immunszuppresszánsokkal (köztük Advagraffal) kezelt betegeknél nagyobb a fertőzések – beleértve az opportunista (bakteriális, gombás, vírusos, illetve protozoon) fertőzéseket – kockázata, például citomegalovírus- (CMV) fertőzés, BK vírus fertőzéshez társuló nephropathia és JC vírus fertőzéshez társuló progresszív, multifokális leukoencephalopathia (PML) kockázata. A betegek fokozottan ki vannak téve a vírusos hepatitis-fertőzések (például hepatitis B- és C-reaktiváció vagy de novo fertőzés, illetve az akár krónikussá váló hepatitis E) kockázatának is. E fertőzések előfordulása gyakran a magas immunszuppresszív összerheléssel áll kapcsolatban és súlyos, illetve halálos állapotok kialakulásához vezethet beleértve a graftkilökődést, amire az orvosnak gondolnia kell a romló máj- vagy vesefunkciójú vagy neurológiai tüneteket mutató, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során. A megelőzést és a kezelést a megfelelő klinikai irányelvekkel összhangban kell végezni.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Takrolimusszal kezelt betegek esetében posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) kialakulását jelentették. Amennyiben takrolimusszal kezelt betegnél a PRES tünetei jelentkeznek, mint pl. fejfájás, megváltozott mentális állapot, görcsroham és látászavar, akkor radiológiai vizsgálatot (pl. MR-t) kell végezni. Ha PRES-t diagnosztizálnak, a vérnyomás és görcsrohamok megfelelő kezelése és a szisztémásan adott takrolimus azonnali leállítása javasolt. Megfelelő kezelés után a legtöbb beteg teljesen felépül.

Szembetegségek és tünetek

A takrolimusszal kezelt betegeknél szembetegségeket jelentettek, amelyek olykor látásvesztésig progrediáltak. Néhány esetben alternatív immunszuppresszióra történő váltáskor ennek megszűnéséről számoltak be. A betegeknek javasolni kell, hogy jelezzék a látásélességben, színlátásban bekövetkező változásokat, a homályos látást vagy a látótérkiesést, és ilyen esetekben szemészhez történő beutalás és azonnali kivizsgálás javasolt.

Thromboticus mikroangiopathia (TMA) (beleértve a haemolyticus uraemiás szindrómát (HUS) és a thromboticus thrombocytopeniás purpurát (TTP))

A TMA lehetséges diagnózisát (beleértve thromboticus thrombocytopeniás purpurát [TTP] és a haemolyticus uraemiás szindrómát [HUS]) – amely esetenként veseelégtelenséghez vagy halálhoz vezethet – figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akiknél haemolyticus anaemia,

thrombocytopenia, fáradtság, fluktuáló neurológiai státusz, vesekárosodás és láz tüneteit mutatja. A TMA diagnózisa esetén azonnali kezelésre van szükség és a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a takrolimusz-kezelés leállítását.

A takrolimusz és az mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátlók együttes alkalmazása megnövelheti a thromboticus microangiopathia (beleértve a haemolyticus uraemiás szindrómát és a thromboticus thrombocytopeniás purpurát) kockázatát.

Tiszta vörösvértest aplasia

Takrolimusszal kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). Minden beteg beszámolt PRCA rizikófaktorokról, mint például parvovírus B19 fertőzés, PRCA-val járó alapbetegség vagy egyidejű gyógyszeres kezelés.

Különleges betegcsoportok

Korlátozott a tapasztalat a nem kaukázusi betegek és a fokozott immunológiai kockázatú (pl. retranszplantáció, panel reaktív antitestek [PRA] jelenléte) betegek esetében.

Súlyos májkárosodás esetén az adagok csökkentése szükséges lehet (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Mivel az Advagraf kapszula laktózt tartalmaz, ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Advagraf kapszula jelölésére használt festék szójalecitint tartalmaz. Azon betegek esetén, akik túlérzékenyek a mogyoróra vagy a szójára, a súlyos túlérzékenység kockázatát az Advagraf-terápia előnyeivel szemben mérlegelni kell. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatások

A szisztémásan hasznosuló takrolimuszt a hepatikus CYP3A4 metabolizálja. Van bizonyíték a CYP3A4 által a bél falban zajló gastrointestinalis metabolizmusra is. Olyan gyógyszerek vagy gyógynövénykészítmények egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimusz metabolizmusát, és ezzel növelheti vagy csökkentheti a takrolimusz vérszintjét. Ehhez hasonlóan az ilyen termékek vagy gyógynövénykészítmények leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusának sebességére, ezáltal pedig a takrolimusz vérszintjére.

A farmakokinetikai vizsgálatok arra az eredményre jutottak, hogy a CYP3A4-inhibitorokkal együtt alkalmazott takrolimusz vérszintjének növekedését főként a takrolimusz gastrointestinalis metabolizmusának gátlása miatt megnövekedett orális biohasznosulás okozza. A hepaticus clearance-re gyakorolt hatása kevésbé hangsúlyos.

A takrolimusz vérszintjét, a graftfunkciót, a QT-megnyúlást (EKG-val), a vesefunkciót és más mellékhatásokat, ideértve például a neurotoxicitást, különösen ajánlatos szorosan ellenőrizni egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, ha egyidejűleg olyan hatóanyagok kerülnek alkalmazásra, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmusát. A hasonló takrolimuszexpozíció fenntartásához szükséges lehet a takrolimusz dózisának módosítása, vagy a takrolimusz adásának megszakítása (lásd 4.2 és 4.4 pont). A betegeket abban az esetben is szorosan monitorozni kell, amikor a takrolimuszt több olyan gyógyszerrel alkalmazzák együtt, amelyek hatással vannak a CYP3A4-re, emiatt pedig növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimusz-expozíciót.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítményeket az alábbi táblázatban soroljuk fel. A példaként felsorolt gyógyszerek közötti kölcsönhatások listája nem teljes körű, ezért a takrolimusszal együttesen alkalmazott minden gyógyszernél el kell olvasni az alkalmazási előírást, és meg kell ismerni a

metabolikus és az interakciós útvonalakat, a potenciális kockázatokat és az együttes alkalmazás során szükséges speciális eljárásokat.

A takrolimusra hatást kifejtő készítmények

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Grépfrút vagy grépfrútlé	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) [lásd 4.4 pont].	Kerülje a grépfrút, illetve a grépfrútlé fogyasztását
Ciklosporin	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben. Emellett szinergista/additív nephrotoxicus hatás is felléphet.	A ciklosporin és a takrolimusz párhuzamos alkalmazása kerülendő [lásd 4.4 pont].
Köztudottan nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatású gyógyszerek: aminoglikozidok, girázinhibitorok, vankomicin, szulfametoxazol + trimetoprim, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofén, cidofovir, foszkarnet	Növelheti a takrolimusz nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatásait.	Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatást váltanak ki. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, szükség esetén pedig megfontolandó a takrolimusz dózisának csökkentése.
Erős CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakinavir), HCV-proteáz-gátlók (pl. telaprevir, boceprevir és az ombitaszvir és a paritaprevir ritonavirral alkalmazott kombinációja daszabuvirral vagy a nélkül történő alkalmazás esetén), nefazodon, a farmakokinetikai hatásfokozó kobicisztát és a kinázinhibitor idelalisib és ceritinib	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. nephrotoxicitás, neurotoxicitás, QT-megnyúlás), amely szoros monitorozást igényel [lásd 4.4 pont] Az együttes alkalmazás 1–3. napjában a takrolimusz gyors és éles emelkedésére kerülhet sor a takrolimusz dózisának azonnali csökkentése ellenére. A takrolimusz teljes expozíciója több mint 5-szörösére növekedhet. Ritonavirral való együttes alkalmazás esetén a takrolimusz expozíciója akár	Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben az erős CYP3A4-inhibitorral való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazásának az első napján fontolja meg a takrolimusz aznapi dózisának az elhagyását. A következő nap indítsa újra a takrolimusz adását csökkentett dózisban, a takrolimusz vérkoncentrációja alapján. A takrolimusz dózisának, illetve az alkalmazás gyakoriságának a módosításáról minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd (az első néhány naptól kezdve) folyamatosan

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Erőteljes kölcsönhatásokat figyeltek meg továbbá az eritromicin makrolid antibiotikummal	több mint 50-szeresére is növekedhet. Szinte minden beteg esetén szükség van a takrolimusz dózisának a csökkentésére, esetenként pedig a takrolimusz alkalmazásának ideiglenes megszakítására is szükség lehet. Az együttes alkalmazás befejezését követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt hatás több napig megmaradhat.	monitorozni kell, a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-inhibitor alkalmazásának a befejezése után a takrolimusz megfelelő dózist és alkalmazási gyakoriságát a takrolimusz vérbeli koncentrációja alapján kell meghatározni. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
Közepes–gyenge CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl.azitromicin), kalciumcsatorna-blokkolók (pl. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilösztadiol, lanzoprazol, omeprazol, a hepatitis C-vírus elleni antivirális gyógyszerek: elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentasvir, a CMV elleni letermovir, és a tirozin-kináz-inhibitorok: nilotinib, krizotinib, imatinib, valamint a <i>Schisandra sphenanthera</i> kivonatát tartalmazó (kínai) gyógynövénykészítmények	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) [lásd 4.4 pont]. A takrolimusz szintjének gyors emelkedése következhet be.	Az együttes alkalmazás első néhány napjától kezdve rendszeresen monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben . Szükség esetén csökkentse a takrolimusz dózist [lásd 4.2 pont]. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
<i>In vitro</i> vizsgálatban a következő anyagok bizonyultak a takrolimusz-metabolizmus potenciális inhibitorainak: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztodén, lidokain, mefenitoin, midazolám, nilvadipin, noretiszteron, kinidin, tamoxifen	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) [lásd 4.4 pont].	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózist [lásd 4.2 pont]. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Erős CYP3A4-induktorok: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotán vagy közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát [lásd 4.4 pont]. Az együttes alkalmazást követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt maximális hatás 1–2 héten belül alakul ki. A hatás a kezelés befejezését követően 1–2 hétig maradhat meg.	Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben elkerülhetetlen, a takrolimusz dózisának a növelésére lehet szükség. A takrolimusz dózismódosításairól minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd rendszeresen (az első néhány naptól kezdve) monitorozni kell, a CYP3A4-induktor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-induktor alkalmazásának a befejezése után szükség lehet a takrolimusz dózisának fokozatos módosítására. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Közepes CYP3A4-induktorok: metamazol, fenobarbitál, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirin, nevirapin; gyenge CYP3A4-induktorok: flukloxacillin	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát [lásd 4.4 pont].	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Kaszpofungin	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát. A kölcsönhatás hatásmechanizmusa nem alátámasztott.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Kannabidiol (P-gp-inhibitor)	A takrolimusz és a kannabidiol együttes alkalmazása során a takrolimusz vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Ez az intestinalis P-glikoprotein gátlásának tulajdonítható, ami a takrolimusz biohasznosulásának fokozódásához vezet.	A takrolimuszt és a kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni, szorosan monitorozva a mellékhatásokat. Monitorozza a takrolimusz teljes vérben mért mélyponti koncentrációját, és szükség esetén módosítsa a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 és 4.4 pont].
A plazmafehérjék iránt ismertén nagy affinitással rendelkező hatóanyagok, például: nem-szteroid	A takrolimusz rendkívüli mértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az olyan anyagok esetén, amelyek	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
gyulladáscsökkentő gyógyszerek, szájon át szedhető véralvadásgátlók, szájon át szedhető antidiabetikumok	köztudottan jól kötődnek a plazmafehérjékhez, a potenciális kölcsönhatásokat is szem előtt kell tartani.	pedig módosítsa a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont].
Prokinetikus szerek: metoklopramid, cimetidin és magnézium-alumínium-hidroxid	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
A kortikoszteroidok fenntartó dózisa	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát [lásd 4.4 pont].	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Nagy dózisú prednizolon vagy metilprednizolon	Az akut kilökődésre való alkalmazása esetén hatással lehet a takrolimusz vérszintjére (növeli vagy csökkenti).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát.
Közvetlen hatású vírusellenes szerrel (DAA) végzett kezelés	A hepatitis vírus clearance-szel összefüggő DAA-kezelés során a májfunkció megváltozása hatással lehet a takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságaira. A takrolimusz vérszintje csökkenhet. Egyes DAA-készítmények CYP3A4-inhibíciós potenciálja megszüntetheti ezt a hatást vagy a takrolimusz vérszintjének a növekedéséhez is vezethet.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát, ezzel biztosítva a folyamatos hatékonyságot és biztonságosságot.

A takrolimusz és az mTOR-gátlók együttes alkalmazása megnövelheti a thromboticus microangiopathia (beleértve a haemoliticus uraemiás szindrómát és a thromboticus thrombocytopeniás purpurát) kockázatát. (lásd 4.4 pont)

Kerülni kell a jelentős káliumbevitelt vagy a káliummegtakarító diuretikumok (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton) alkalmazását, mivel a takrolimusz-kezelés összefüggésbe hozható hyperkalaemia kialakulásával, vagy fokozhatja a már fennálló hyperkalaemiát (lásd 4.4 pont). Körültekintéssel kell eljárni, ha a takrolimuszt más, a szérumban káliumszintjét növelő szerekkel, például trimetoprimmal és kotrimoxazollal (trimetoprim/szulfametoxazol) adják együtt, mivel a trimetoprímról ismert, hogy

káliummegtakarító diuretikumként hat, mint az amilorid. A szérumkálium-szint szoros monitorozása javasolt.

A takrolimusz hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A takrolimusz ismert CYP3A4-inhibitor; ezért a takrolimusz olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyekről ismert, hogy azokat a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezen gyógyszerek metabolizmusát. Takrolimusz egyidejű alkalmazásakor a ciklosporin felezési ideje megnő. Emellett szinergista/additív nephrotoxicus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz kombinált alkalmazása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.

Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroid-alapú fogamzásgátlók clearance-ét, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, ezért különös gonddal kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor.

Takrolimusz és sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a sztatinok farmakokinetikája a takrolimusszal való együttes alkalmazáskor nagyrészt változatlan.

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a takrolimusz potenciálisan csökkenti a pentobarbitál és antipirin clearance-ét, és megnöveli a felezési idejét.

Mikofenolsav: Kombinációs terápiában ciklosporinról – ami befolyásolja a mikofenolsav enterohepaticus körforgását – takrolimuszra történő váltás során, ami nem rendelkezik ilyen hatással, elővigyázatosság szükséges, mivel a mikofenolsav-expozíció változhat. Azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolják a mikofenolsav enterohepaticus körforgását, potenciálisan csökkentik a mikofenolsav plazmaszintjét és hatásosságát. A mikofenolsav terápiás szintjének ellenőrzése indokolt lehet ciklosporinról takrolimuszra, vagy fordítva történő váltáskor.

Az immunuszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé hatékonyak. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nőktől származó adatok azt mutatják, hogy a takrolimusz átjut a placentán. Az újszülötteknél fennáll a hyperkalaemia kockázata (pl. az előfordulás újszülötteknél 7,2%, azaz 111-ből 8), amely általában spontán rendeződik. Ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az ismert előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot, akkor terhes nők esetén megfontolható a takrolimusz-kezelés. *In utero* expozíció esetén a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) mellékhatásai miatt az újszülött monitorozása javasolt.

Engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó biztonságossági vizsgálat [EUPAS37025] eredményei

Egy engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatban a Nemzetközi Transzplantációs Terhességi Nyilvántartásban (Transplant Pregnancy Registry International - TPRI) szereplő 2905 terhességet elemezve értékelték ki a terhesség kimenetelét takrolimusszal kezelt nők (383 prospektív eset, köztük 247 vese- és 136 májtranszplantáción átesett beteg), illetve alternatív immunuszuppresszív kezelést kapott nők esetében. A korlátozott mennyiségű adat (289 prospektíven jelentett, az első trimeszterben takrolimusznak kitett terhesség) alapján a vizsgálat eredményei nem jelezték a súlyos fejlődési rendellenességek fokozott kockázatát. A takrolimusszal kezelt nők esetében az alternatív immunuszuppresszánsokhoz képest a spontán abortusz nagyobb prevalenciáját figyelték meg. A vesetranszplantáción átesett betegek körében a pre-eclampsia prevalenciája is nagyobb volt takrolimusz-kezelés esetén. Összességében azonban nem volt elegendő bizonyíték arra, hogy következtetést lehessen levonni ezeknek a kimeneteknek a kockázatáról. A terhesség alatt takrolimusszal kezelt vese- és májtranszplantáción átesett betegek körében az élve született csecsemők 45–55%-a koraszülött volt, és 75–85%-uk a terhességi korának megfelelő születési súlyú volt. Hasonló eredményeket figyeltek meg más immunuszuppresszánsok esetében is, azonban a következtetések levonását a korlátozott mennyiségű bizonyíték akadályozta.

Patkányoknál és nyulaknál a takrolimusz embrio-foetalis toxicitást az anyára toxikus dózisban okoz (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatása nem zárható ki, az Advagraf-kezelésben részesülő nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A takrolimusznak a férfi termékenységre gyakorolt negatív hatását figyelték meg patkányokon, ami a hímivarsejtek csökkent számában és motilitásában mutatkozott meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A takrolimusz látási és idegrendszeri zavarokat okozhat. Ez a hatás fokozódhat, ha a takrolimuszt alkohollal együtt alkalmazzák.

A takrolimusznak (Advagraf) a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alapbetegség és az egyszerre alkalmazott többféle gyógyszerkészítmény miatt gyakran nehéz megítélni az immunosuppresszív szerek mellékhatás-profilját.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek több mint 10%-ánál fordulnak elő) a tremor, a vesekárosodás, a hyperglykaemiás állapotok, a diabetes mellitus, a hyperkalaemia, a fertőzések, a hypertonia és az insomnia.

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Amint az más, potens immunosuppresszív szerek esetében is ismert, a takrolimuszt szedő betegeknél gyakran megnő a fertőzések (vírusos, bakteriális, gombás, protozoon) veszélye. A már meglévő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind általános, mind helyi fertőzések előfordulhatnak. CMV-fertőzés, BK-vírus-fertőzéshez társuló nephropathia, valamint JC-vírus-fertőzéshez társuló progresszív, multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették immunosuppresszánsokkal (köztük Advagraf-fal) kezelt betegeknél.

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat)

Az immunosuppresszív kezelés alatt álló betegeknél megnő a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata. A takrolimusz-kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú valamint rosszindulatú daganatokat, köztük EBV-hoz kapcsolódó lymphoproliferatív kórképeket, malignus bőrelváltozásokat és Kaposi-sarcomát is.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

gyakori:	anémia, thrombocytopenia, leukopenia, kóros vörösvértest paraméterek, leukocytosis
nem gyakori:	coagulopathiák, pancytopenia, neutropenia, kóros vérzési és véralvadási laborértékek, thromboticus microangiopathia
ritka:	thromboticus trombocytopeniás purpura, hypoprotrombinaemia
nem ismert:	tiszta vörösvértest aplasia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, lázas neutropenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A takrolimuszt kapó betegeknek allergiás és anaphylactoid reakciókat figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Endokrin betegségek és tünetek

ritka: hirsutismus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

nagyon gyakori: diabetes mellitus, hyperglykaemiás állapotok, hyperkalaemia

gyakori: metabolikus acidózisok, egyéb elektrolitzavarok, hyponatraemia, folyadék túlterhelés, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, étvágycsökkenés, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia

nem gyakori: dehydration, hypoglykaemia, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia

Pszichiátriai kórképek

nagyon gyakori: álmatlanság

gyakori: zavartság és dezorientáció, depresszió, szorongásos tünetek, hallucináció, mentális zavarok, depressziós hangulat, kedélybetegségek és hangulatzavarok, rémálom

nem gyakori: pszichotikus kórképek

Idegrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori: fejfájás, tremor

gyakori: idegrendszeri zavarok, görcsrohamok, tudatzavarok, perifériás neuropathiák, szédülés, paraesthesiák és dysaesthesiák, írászavar

nem gyakori: encephalopathia, központi idegrendszeri vérzések és cerebrovascularis történések, kóma, beszéd- és nyelvértési zavarok, paralysis és paresis, amnézia

ritka: hypertonia

nagyon ritka: myasthenia

nem ismert: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Szembetegségek és szemészeti tünetek

gyakori: szembetegségek, homályos látás, fotofóbia

nem gyakori: szürkehályog

ritka: vakság

nem ismert: opticus neuropathia

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

gyakori: fülzúgás

nem gyakori: hypacusis

ritka: neuroszenzoros sükettség

nagyon ritka: halláscsökkenés

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

gyakori: ischaemiás koszorúér-betegség, tachycardia

nem gyakori: szívelégtelenség, kamrai arrythmiák és szívleállás, supraventricularis arrythmiák, cardiomyopathiák, kamrai hypertrophia, palpitiók

ritka: pericardiális folyadékgyülem

nagyon ritka: Torsades de pointes

Érbetegségek és tünetek

nagyon gyakori: magas vérnyomás

gyakori: thromboemboliás és ischaemiás események, vaszkuláris eredetű hypotoniás zavarok, vérzés, perifériás érbetegségek

nem gyakori: végtagi mélyvénás thrombosis, sokk, infarktusz

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

gyakori:	tüdő-parenchyma betegségek, dyspnoe, pleurális folyadékgyülem, köhögés, pharyngitis, orrfolyás és -gyulladás
nem gyakori:	légzési elégtelenség, légúti betegségek, asztma
ritka:	akut légzési distressz szindróma

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori:	hasmenés, hányinger
gyakori:	gastrointestinalis panaszok és tünetek, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, gastrointestinalis gyulladásos állapotok, gastrointestinalis vérzések, gastrointestinalis kifeléyesedések és perforatio, ascites, stomatitis és kifeléyesedés, székrekedés, dyspepsiás panaszok és tünetek, bélgázosodás, felfúvódás és felpuffadás, laza széklet
nem gyakori:	akut és krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, peritonitis, ileus paralyticus, gastrooesophagealis reflux-betegség, gátolt gyomorürülés
ritka:	hasnyálmirigy pseudocysta, subileus

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

gyakori:	epevezeték rendellenesség, hepatocelluláris károsodás és hepatitis, cholestasis és sárgaság
ritka:	venoocclusiv májbetegség, arteria hepatica thrombosisa
nagyon ritka:	májelgtelenség

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

gyakori:	bőrkiütés, pruritus, alopecia, akne, fokozott izzadás
nem gyakori:	dermatitis, fényérzékenység
ritka:	toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma)
nagyon ritka:	Stevens–Johnson-szindróma

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

gyakori:	ízületi fájdalom, hátfájás, izomspazmusok, végtagfájdalom
nem gyakori:	ízületi betegségek
ritka:	csökkent mobilitás

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

nagyon gyakori:	vesekárosodás
gyakori:	veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, toxikus nephropathia, renalis tubularis necrosis, vizeletürítési zavarok, oliguria, hólyag- és urethralis tünetek
nem gyakori:	hemolitikus urémiás szindróma, anuria
nagyon ritka:	nephropathia, haemorrhagiás cystitis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

nem gyakori:	dysmenorrhoea és uterusvérzés
--------------	-------------------------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

gyakori:	lázás kórképek, fájdalom és diszkomfortérzés, gyengeséggel járó állapotok, ödéma, a testhőmérséklet percpációs zavara,
nem gyakori:	influenzaszerű betegség, idegesség, nyugtalanság, több szervi elégtelenség, mellkasi nyomásérzés, hőmérséklet intolerancia
ritka:	elérés, fekély, mellkasi szorítás, szomjúság
nagyon ritka:	a zsírszövet megsaporodása

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

nagyon gyakori:	májfunkciós vizsgálatok kóros eltérései
gyakori:	a vér alkalikus-foszfatazszintjének emelkedése, testtömeg-növekedés

nem gyakori: amilázszint emelkedés a vérben, kóros EKG-lelet, kóros pulzusszám, testtömeg-csökkenés, a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
nagyon ritka: kóros echokardiogram, QT-megnyúlás az elektrokardiogramon

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

gyakori: primer graft diszfunkció

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimus azonnali vagy nyújtott hatóanyag-felszabadulási gyógyszerformulációinak – figyelmetlenségből, véletlen vagy orvosi felügyelet nélküli – helyettesítéséből adódó hibákat figyelték meg. Számos, ezzel kapcsolatos, szervkilökődésről szóló esetet jelentettek (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg a gyakorisága).

Kiemelt mellékhatások leírása:

Kalcineurin-inhibitor indukálta fájdalom szindróma (CIPS = Calcineurin Inhibitor Induced Pain Syndrome) részeként több esetben számoltak be végtagfájdalomról. Ez a tünet tipikusan kétoldali és szimmetrikus, súlyos, felszálló fájdalomként jelenik meg az alsó végtagokban és feltehetően összefüggésbe hozható a terápiás érték feletti takrolimusz szintekkel. A tünetegyüttes a takrolimusz dózis csökkentésére reagálhat. Egyes esetekben más immunszuppresszióra történő váltásra volt szükség.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolásról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A takrolimusszal kapcsolatban néhány esetben beszámoltak véletlenszerű túladagolásról, melynek főbb tünetei a következők voltak: tremor, fejfájás, hányinger, hányás, fertőzések, urticaria, letargia és emelkedett vérkarbamid-nitrogén- és szérumkreatininszint és alanin-aminotranszferáz aktivitás.

A takrolimusz túladagolásnak nincs specifikus antidótuma. Túladagolás esetén általános szupportív és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A nagy molekulatömeg, a rossz vízoldékonyság, az igen erős vörösvértest- és proteinkötődés miatt a takrolimusz feltehetőleg nem dializálható. Egyes betegeknél, akiknek a plazmakoncentrációja igen magas volt, a hemofiltráció vagy diafiltráció hatásosan csökkentette a toxikus koncentrációkat. Per os intoxikáció esetén gyomormosás vagy adszorbensek, pl. aktív szén használata hatásos lehet, ha röviddel a beadás után alkalmazzák.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, kalcineurin inhibitorok, ATC kód: L04AD02

Hatásmechanizmus

Úgy tűnik, molekuláris szinten a takrolimusz úgy fejt ki hatását, hogy kötődik a citoszolban található FKBP12 nevű fehérjéhez, és ez felelős a vegyület intracelluláris felhalmozódásáért. Az FKBP12-takrolimusz komplex specifikusan és kompetitíven kötődik a kalcineurinhoz, és gátolja azt. Ez a T-sejtekben a jelátvitel kalciumfüggő gátlását eredményezi, meggátolva így a citokin gének különálló részekből álló szakaszainak átírását.

A takrolimusz rendkívül hatékony immunszuppresszív hatású készítmény, amely kísérletesen mind *in vitro*, mind *in vivo* hatásosnak bizonyult.

A takrolimusz elsősorban a kilöködési folyamatokért leginkább felelős cytotoxicus lymphocyták képződését gátolja. A takrolimusz elnyomja a T-sejt-aktivációt és a T-helpersejt függő B-sejt-

proliferációt, valamint a lymphokinek (pl. interleukin 2, 3 és gamma-interferon) képződését és az interleukin-2-receptor expresszióját.

A napi egyszeri adagolású takrolimusszal (Advagraf) végzett klinikai vizsgálatokból származó eredmények

Májtranszplantáció

Az Advagraf és a Prograf hatásossága és biztonságossága 471 *de novo* májtranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő kortikoszteroidokkal kombinálva. A biopsziával igazolt akut kilökődés eseményrátája a transzplantációt követő első 24 héten belül 32,6% volt az Advagraf-csoportban (n = 237) és 29,3% volt a Prograf-csoportban (n = 234). A kezelések közötti különbség (Advagraf – Prograf) 3,3% volt (95%-os konfidenciaintervallum [-5,7%, 12,3%]). A betegek 12 hónapos túlélési aránya az Advagraf esetében 89,2% és a Prograf esetében 90,8% volt. Az Advagraf karon 25 beteg (14 nő, 11 férfi), a Prograf-karon pedig 24 beteg halt meg (5 nő, 19 férfi). A 12 hónapos grafttúlélés 85,3% volt az Advagraf és 85,6% a Prograf esetén.

Vesetranszplantáció

Az Advagraf és a Prograf hatásossága és biztonságossága 667 *de novo* vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő mikofenolát-mofetillel (MMF) és kortikoszteroidokkal kombinálva. A biopsziával igazolt akut kilökődés eseményrátája a transzplantációt követő első 24 héten belül 18,6% volt az Advagraf-csoportban (n = 331) és 14,9% volt a Prograf-csoportban (n = 336). A kezelések közötti (Advagraf – Prograf) 3,8% volt (95%-os konfidenciaintervallum [-2,1%, 9,6%]). A betegek 12-hónapos túlélési aránya az Advagraf esetében 96,9% és a Prograf esetében 97,5% volt. Az Advagraf-karon 10 beteg (3 nő, 7 férfi), a Prograf-karon 8 beteg halt meg (3 nő, 5 férfi). A 12 hónapos grafttúlélés 91,5% volt az Advagraf és 92,8% a Prograf esetén.

A Prograf, a ciklosporin és az Advagraf hatásossága és biztonságossága 638 *de novo* vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mind baziliximab antitest indukcióval, MMF-fel és kortikoszteroidokkal kombinálva. A 12 hónapos kezelés alatt a hatásosság elmaradása (a definíció szerint ezek a halál, graft-veszteség, biopsziával igazolt akut kilökődés vagy a követésből való kimaradás) 14% volt az Advagraf-csoportban (n = 214), 15,1% volt a Prograf-csoportban (n = 212) és 17% volt a ciklosporin-csoportban (n = 212). A kezelések közötti különbség -3,0% volt (Advagraf – ciklosporin) (95,2%-os konfidenciaintervallum [-9,9%, 4,0%]) az Advagraf vs. ciklosporin esetén és -1,9% volt (Prograf-ciklosporin) (95,2%-os konfidenciaintervallum [-8,9%, 5,2%]) a Prograf vs. ciklosporin esetén. A betegek 12-hónapos túlélési aránya 98,6% volt az Advagraf, 95,7% a Prograf és 97,6% a ciklosporin esetén. Az Advagraf-karon 3 beteg (mind férfi), a Prograf-karon 10 (3 nő, 7 férfi) és a ciklosporin-karon 6 beteg halt meg (3 nő, 3 férfi). A 12 hónapos graft túlélés 96,7% volt az Advagraf, 92,9% a Prograf és 95,7 % a ciklosporin esetén.

A napi kétszer adott Prograf kapszula klinikai hatásossága és biztonságossága primer szerv transzplantációban

A prospektív, publikált vizsgálatokban a per os adagolt Prografot körülbelül 175 tüdő-, 475 hasnyálmirigy- és 630 béltranszplantáción átesett betegen vizsgálták primer immunosuppresszánsként. Összességében ezekben a publikált vizsgálatokban a per os adagolt Prograf biztonságossági profilja hasonlóan bizonyult ahhoz, amit az olyan nagy vizsgálatokban írtak le, amelyekben a Prografot primer kezelésként alkalmazták a vese-, máj-, és szívtranszplantációban. A legnagyobb vizsgálatok hatékonysági eredményei az alábbiakban kerülnek összefoglalásra.

Tüdőtranszplantáció

Egy friss, a per os Prografot vizsgáló multicentrikus vizsgálat előzetes elemzése 110 beteg eredményeit értékelte. A betegek 1:1 arányban randomizálva kaptak takrolimuszt vagy ciklosporint. A takrolimuszt folyamatos intravénás infúzió formájában kezdték napi 0,01–0,03 mg/ttkg, majd per os napi 0,05–0,3 mg/ttkg dózisban adták. A transzplantáció utáni első éven belül a takrolimusznál az akut kilökődési epizódok a ciklosporinhoz viszonyított kisebb előfordulási gyakoriságáról (11,5% vs. 22,6%), és a krónikus kilökődéseknek, a bronchiolitis obliterans szindróma alacsonyabb előfordulási gyakoriságáról (2,86% vs. 8,57%) számoltak be. A betegek egyéves túlélési aránya 80,8% volt a takrolimusz- és 83% volt a ciklosporin-csoportban.

Egy másik randomizált vizsgálatban 66 beteg kapott takrolimuszt és 67 beteg kapott ciklosporint. A takrolimuszt folyamatos intravénás infúzióval indult napi 0,025 mg/ttkg dózisban, a per os takrolimuszt napi 0,15 mg/ttkg dózisban adták, majd azt követően a dózist úgy állították be, hogy elérjék a 10-20 ng/ml mélyponti szintet. A betegek egyéves túlélési aránya 83% volt a takrolimuszt- és 71% volt a ciklosporin-csoportban, a kétéves túlélési arány sorrendben 76%, illetve 66% volt. A 100 betegnapra számított akut kilökődési epizódok száma numerikusan kisebb volt a takrolimuszt- (0,85 epizód), mint a ciklosporin-csoportban (1,09 epizód). A takrolimuszt-csoportban a betegek 21,7%-ában alakult ki obliteratív bronchiolitis, míg a ciklosporin-csoportban levő betegeknél ez az arány 38,0% volt ($p=0,025$). Szignifikánsan több ciklosporinnal kezelt betegnek kellett takrolimuszra váltani ($n=13$), mint ahány takrolimusszal kezelt betegnek kellett ciklosporinra váltani ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., Ann. Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Egy további, kétcentrumos vizsgálatban 26 beteget randomizáltak a takrolimuszt-, míg 24 beteget a ciklosporin-csoportba. A takrolimuszt folyamatos intravénás infúzió formájában indult napi 0,05 mg/ttkg dózisban, a takrolimuszt per os napi 0,1–0,3 mg/ttkg dózisban adták, majd a dózist úgy állították be, hogy elérjék 12-15 ng/ml mélyponti szintet. A takrolimuszt-csoportban az egyéves túlélési arány 73,1% volt, a ciklosporin-csoportban 79,2%. Hat hónapról az akut kilökődéstől való mentesség nagyobb volt a takrolimuszt-csoportban (57,7% vs. 45,8%) és egy évvel a tüdőtranszplantáció után is (50% vs. 33,3%).

A három vizsgálat hasonló túlélési arányokat mutatott. Az akut kilökődések száma mindhárom vizsgálatban numerikusan kisebb volt takrolimuszt esetén, és az egyik vizsgálatban a bronchiolitis obliterans szindróma szignifikánsan kisebb előfordulási gyakoriságát írták le takrolimuszt alkalmazása mellett.

Hasnyálmirigy-transzplantáció

Egy, a per os adott Prografot értékelő multicentrikus vizsgálatban 205, szimultán hasnyálmirigy- és vesetranszplantáción átesett beteget randomizáltak takrolimuszt- ($n=103$) vagy ciklosporin- ($n=102$) csoportba. A takrolimuszt protokoll szerinti kezdő per os dózis napi 0,2 mg/ttkg volt, majd a dózist úgy állították be, hogy az 5. napra megcélazzák a 8-15 ng/ml-es mélyponti szintet, majd a 6. hónap után az 5-10 ng/ml-es mélyponti szintet. A hasnyálmirigy-túlélés az első év végére szignifikánsan jobb volt a takrolimusszal: 91,3%, a ciklosporin esetén észlelt 74,5%-kal szemben ($p<0,0005$), míg a vesegraft túlélése mindkét csoportban hasonló volt. A vizsgálat során 34 betegnél váltottak a ciklosporin-kezelésről takrolimuszra, míg csak 6 takrolimuszt szedő betegnek kellett alternatív terápiára váltani.

Vékonybél-transzplantáció

A per os Prografról vonatkozó, egyetlen centrumból származó publikált klinikai tapasztalatok vékonybél-transzplantáció primer kezelése során azt mutatták, hogy a 155, takrolimuszt és prednizont kapó beteg (65 csak belel kapott, 75 belel és májat, és 25 több szervet) biztosítás-statisztikai túlélése 75% volt 1 év, 54% volt 5 év és 42% volt 10 év elteltével. A kezdeti években a takrolimuszt kezdő per os dózisa napi 0,3 mg/ttkg volt. Az eltelt 11 év alatt a növekvő tapasztalatokkal folyamatosan együtt javultak az eredmények. A többrétű fejlődés, azaz például az Epstein-Barr- (EBV) vírus és a CMV-fertőzések korai kimutatását szolgáló technikák, a csontvelő-augmentáció, az interleukin-2-antagonista daklizumab kiegészítő alkalmazása, az alacsonyabb kezdeti takrolimuszt-dózisok mellett a 10-15 ng/ml mélyponti szint megcélzása, és legújabbban az allograftok besugárzása ebben az indikációban egyaránt hozzájárult a javuló eredményekhez.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben a takrolimusztól kimutatták, hogy a tápcsatorna teljes hosszában képes felszívódni. Az alkalmazott takrolimuszt rendszerint gyorsan felszívódik. Az Advagraf a takrolimuszt egy retard gyógyszerformulációja, ami nyújtott orális felszívódási profilt biztosít, melynek a maximális vérkoncentráció C_{max} eléréséig tartó átlagos ideje 2 óra (t_{max}).

A felszívódás változó, és a takrolimuszt átlagos orális biohasznosulása (a Prografot vizsgálva) a 20-25%-os tartományba esik (felnőtt betegek egyedi értékei a 6-43% tartományban vannak). Az Advagraf orális biohasznosulása csökkent, ha étkezést követően került alkalmazásra. Az Advagraf abszorpciójának sebessége és mértéke egyaránt csökkent, ha étellel együtt adták be.

Az epeürítés nem befolyásolja a takrolimusz felszívódását, így az Advagraf-kezelés orális formában kezdhető el.

Dinamikus egyensúlyi állapotban erős a korreláció az Advagraf AUC- és a teljes vérben mért mélyponti szintje között. A teljes vér mélyponti szintjének ellenőrzése ezért jó becslést ad a szisztémás expozícióra.

Eloszlás

Emberen a takrolimusz intravénás adását követő, szervezeten belüli sorsát kétfázisosként lehet leírni. A szisztémás keringésben a takrolimusz erősen kötődik az erythrocytákhoz, a teljes vér/plazmakoncentrációk megoszlási aránya kb. 20:1. A plazmában a takrolimusz igen erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>98,8%), főleg a szérumalbuminhoz és az alfa-1 savas glikoproteinhez. A takrolimusz jelentős mértékben eloszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított eloszlási térfogata (egészséges alanyokban) steady-state állapotban mintegy 1300 l. Az ennek megfelelő adat a teljes vérben 47,6 l.

Metabolizmus

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450-3A4 (CYP3A4) és a citokróm P450-3A5 (CYP3A5) révén. A takrolimusz jelentős mértékben metabolizálódik a bélfalban is. Több metabolitot azonosítottak. Ezek közül mindössze egyről mutatták ki *in vitro*, hogy a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak vagy csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben az inaktív metabolitok közül csak egy van jelen alacsony koncentrációban, ezért a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

Elimináció

A takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület. Egészséges egyénekben a teljesvér-koncentrációk alapján becsült átlagos teljestest-clearance 2,25 l/h volt. Felnőtt, máj-, vese-, illetve szívtranszplantáción átesett betegeknél ez az érték sorrendben 4,1 l/h, 6,7 l/h, ill 3,9 l/h volt. Az olyan tényezőket, mint az alacsony haematokrit- és fehérjeértékek, amelyek szabad takrolimusz-frakció növekedését eredményezik, vagy a kortikoszteroidok által indukált fokozott metabolizmust tartják felelősnek a transzplantációt követően megfigyelt magasabb eliminációs sebességért.

A takrolimusz felezési ideje hosszú és változó. Egészséges alanyoknál a teljes vérben mért átlagos felezési idő kb. 43 óra.

A ¹⁴C-jelölt takrolimusz intravénás és orális adását követően a radioaktivitás döntően a széklettel ürült. A radioaktivitás mintegy 2%-a ürült ki a vizelettel. A változatlan takrolimusz kevesebb mint 1%-át mutatták ki a székletben és a vizeletben, ami azt jelzi, hogy a takrolimusz majdnem teljes mértékben metabolizálódik az elimináció előtt: az epe az elimináció fő útvonala.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal és páviánokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a vese és a hasnyálmirigy volt elsődlegesen érintett. Patkányoknál a takrolimusznak az idegrendszerre és a szemre volt toxikus hatása. Nyulakban reverzibilis kardiotoxikus hatást figyeltek meg intravénás takrolimusz adását követően. A takrolimusz gyors infúzióban vagy bólus injekció formájában, 0,1–1,0 mg/kg adagban történő alkalmazása során QTc-szakasz megnyúlást figyeltek meg egyes állatfajoknál. A fenti adagok mellett 150 ng/ml fölötti csúcskoncentrációk alakultak ki a vérben, ami klinikai transzplantációk során mért átlagos Advagraf csúcskoncentrációk több mint 6-szorosa.

Patkányokban és nyulakban embriofoetális toxicitás volt észlelhető, ami azokra a dózisokra korlátozódott, amelyek már jelentős toxicitást okoztak az anyaállatokban. Toxikus dózisoknál a szülést is beleértve károsodtak a nőtény patkányok reprodukív funkciói, és az utódoknál csökkent a születési súly, az életképesség és a növekedés.

A takrolimusz fertilitásra gyakorolt negatív hatását hím patkányoknál a spermaszám és -motilitás csökkenésében figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom:

hipromellóz
etilcellulóz
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát

Kapszula héj:

titán-dioxid (E 171)
sárga vas-oxid (E 172)
vörös vas-oxid (E 172)
nátrium-lauril-szulfát
zselatin

Jelölő-festék (Opacode S-1-15083):

sellak
szójalecitin
szimetikon
vörös vas-oxid (E 172)
hidroxipropilcellulóz

6.2 Inkompatibilitások

A takrolimusz inkompatibilis a PVC-vel (polivinilkloriddal). Az Advagraf kapszulából történő szuszpenziókészítéshez tilos PVC-ből készített szerelékeket, fecskendőket és egyéb eszközöket használni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az alumíniumcsomagolás kibontását követően: 1 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/PVDC alumínium buborékcsomagolás vagy adagonként perforált buborékfólia, nedvességmegkötővel együtt, alumínium csomagolásban, 10 kapszula buborékcsomagolásonként.

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

Kiszerelés mérete: 30, 50 és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

Kiszerelés mérete: 30, 50, 60 és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, 60×1 és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

Kiszerelés mérete: 30, 50, és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

Kiszerezés mérete: 30, 50 és 100 retard kemény kapszula buborékfóliában vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszula adagonként perforált buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A takrolimusz immunszuppresszív hatása miatt az előkészítés során kerülni kell a takrolimusz-tartalmú injekciós oldatok, porok és granulátumok belégzését, illetve a bőrrel vagy a nyálkahártyával való érintkezését. Érintkezés esetén mossa le a bőrét és mossa ki az érintett szemet vagy szemeket.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. április 23.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításaért felelős gyártó neve és címe

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont.).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKSOMAGOLÁS Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas Pharma Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula (30, 50, 100 alumínium csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratin belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
60 retard kemény kapszula
60×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratí időn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Advagraf 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 1 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas Pharma Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 1 mg retard kemény kapszula (30, 50, 60, 100 alumínium csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Advagraf 1 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
60 retard kemény kapszula
60×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratí időn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban, tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 3 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas Pharma Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 3 mg retard kemény kapszula (30, 50, 60, 100 alumínium csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Advagraf 3 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejárat időn belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg takrolimusz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nyomokban szója lecitint is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratí időn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Advagraf 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas Pharma Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUMCSOMAGOLÁS Advagraf 5 mg retard kemény kapszula (30, 50, 100 alumínium csomagolás)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Advagraf 5 mg retard kemény kapszula
Takrolimusz
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratin belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 retard kemény kapszula
30×1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50×1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100×1 retard kemény kapszula

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Astellas Pharma Europe B.V.

Naponta egyszer.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula
Advagraf 1 mg retard kemény kapszula
Advagraf 3 mg retard kemény kapszula
Advagraf 5 mg retard kemény kapszula

takrolimusz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Advagraf és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Advagraf szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Advagraf-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Advagraf-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Advagraf és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Advagraf hatóanyagként takrolimuszt tartalmaz. Ez egy, az immunrendszert gátló (úgynevezett immunszuppresszív) gyógyszer. A szervátültetés (máj, vese) után az immunrendszere megpróbálja majd kilökní az új szervet. Az Advagraf-ot arra használják, hogy szabályozza szervezete immunválaszt, és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

Az Advagraf akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese, szív vagy más szerv kilökődése megkezdődött, abban az esetben, ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek nem képesek szabályozni a szervátültetést követő immunválaszt.

Az Advagraf-ot felnőtteknél alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Advagraf szedése előtt

Ne szedje az Advagraf-ot

- Ha allergiás (túlérzékeny) a takrolimuszra vagy az Advagraf bármely egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).
- Ha allergiás a sziirolimuszra vagy más makrolid antibiotikumra (például eritromicin, klaritromicin, jozamicin).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Prograf és az Advagraf is takrolimusz hatóanyagot tartalmaznak. Azonban az Advagraf-ot napi egyszer, amíg a Prograf-ot naponta kétszer kell bevenni. Ennek az az oka, hogy az Advagraf kapszulából elnyújtottan (hosszabb idő alatt, lassabban) oldódik ki a takrolimusz. Az Advagraf és a Prograf egymással nem helyettesíthetők.

Tájékoztassa kezelőorvosát az Advagraf szedése előtt:

- ha olyan gyógyszert szed, amely alább, „Egyéb gyógyszerek és az Advagraf” című fejezetben említésre kerül.
- ha máj problémái vannak vagy voltak.
- ha több mint egy napja van hasmenése.
- ha erős hasi fájdalmat érez, akár társulnak hozzá egyéb tünetek (pl. hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás), akár nem.
- ha a szíve elektromos aktivitása rendellenes, azaz úgynevezett QT-szakasz-megnyúlása van.
- ha a legkisebb vérerei károsodtak, ami trombotikus mikroangiopátia/trombotikus trombocitopénias purpura/hemolitikus urémiás szindróma néven ismert. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha lázas, bőr alatti zúzódások (amelyek piros pontokként jelenhetnek meg), megmagyarázhatatlan fáradtság, zavartság, a bőr vagy a szemek besárgulása, csökkent vizelet mennyiség, látásvesztés és görcsrohamok jelentkeznek (lásd 4. pont). Ha a takrolimuszt szírolimusszal vagy everolimusszal együtt szedik, megnőhet ezeknek a tüneteknek a kockázata.

Kérjük, kerülje a gyógynövénykészítmények, így például a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) szedését, mert befolyásolhatják az Advagraf hatását és az Ön számára szükséges dózist. Ha kétségei vannak kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, mielőtt bármilyen szájon át szedhető gyógynövénykészítményt alkalmazna.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Advagraf adagját.

Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát! Az Advagraf helyes adagjának meghatározása érdekében előfordulhat, hogy kezelőorvosának időnként vér- és vizeletvizsgálatot, a szív működését ellenőrző vizsgálatot és látásvizsgálatot kell végeztetnie.

Az Advagraf szedése alatt kerülje a közvetlen nap- és UV- (ultraibolya) sugárzást. Erre azért van szükség, mert az immunrendszert elnyomó gyógyszerek fokozhatják a bőr rák kialakulásának kockázatát. Viseljen megfelelő védőöltözetet és használjon magas faktorszámú naptejet.

A kezelésre vonatkozó óvintézkedések:

A gyógyszer bevitelére való készülődés során kerülni kell, hogy bármilyen takrolimuszt-tartalmú termék (injekciós oldat, porok, granulátumok) tartalmát belelegezzük, vagy az közvetlen érintkezzen a test bármely részével, ideértve például a bőrt vagy a szemet. Érintkezés esetén mossa le a bőrét, és mossa ki a szemét.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek az Advagraf alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és az Advagraf

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénán keresztül kapható és a gyógynövény-készítményeket is.

Az Advagraf-ot nem ajánlatos ciklosporinnal (az átültetett szerv kilökődését meggátló másik gyógyszer) együtt szedni!

Ha a transzplantációban jártas szakorvoson kívül más orvost is fel kell keresnie, mondja el neki, hogy takrolimuszt szed. Amennyiben egyéb olyan gyógyszert kell szednie, amely növelheti vagy csökkentheti a takrolimuszt vérszintjét, abban az esetben az orvosának konzultálnia kell a transzplantációban jártas szakorvossal.

Más gyógyszerek szedése befolyásolhatja az Advagraf vérszintjét, és más gyógyszerek vérszintjét is befolyásolhatja az Advagraf szedése, ami miatt az Advagraf adagolását meg kell szakítani, esetleg növelni vagy csökkenteni kell az adagját.

Egyéb gyógyszerek szedése esetén egyes betegeknél a takrolimusz vérszintjének a növekedése figyelhető meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz, például veseproblémákhoz, idegrendszeri problémákhoz és szívritmuszavarokhoz vezethet (lásd 4. pont).

Az egyéb gyógyszerek már röviddel az alkalmazásuk megkezdése után is hatással lehetnek az Advagraf vérszintjére, ezért az egyéb gyógyszer alkalmazásának az elkezdését követő néhány napon belül, majd a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell az Advagraf vérszintjét, amíg a más gyógyszerrel végzett kezelés tart. Vannak olyan gyógyszerek is, amelyek a takrolimusz vérszintjének a csökkenését okozhatják, ezért megnövelhetik a beültetett szerv kilökődésének a kockázatát. Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg kezelőorvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- különböző fertőzések kezelésére használt gombaellenes gyógyszereket és antibiotikumokat különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumokat, ilyen például a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol, a pozakonazol, a vorikonazol, a klotrimazol, az izovukonazol, a mikonazol, a kaszopofungin, a telitromicin, az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin, az azitromicin, a rifampicin, a rifabutin, az izoniazid és a flukloxacillin.
- letermovir, a humán citomegalovírus (CMV) okozta betegség megelőzésére alkalmazott gyógyszer.
- a HIV-fertőzés kezelésére használt HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakvinavir), a hatásfokozó kobicisztát és kombinációs készítményei, vagy a HIV nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorai (efavirenz, etravirin, nevirapin).
- a Hepatitis C-fertőzések kezelésére használt HCV-proteáz-gátlók (például telaprevir, boceprevir, az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció együtt alkalmazva daszabuvirral vagy nélküle, elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentasvir).
- nilotinib és imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid vagy mitotán (bizonyos daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- mikofenolsav, az immunrendszer gátlására, ezáltal a szervkilökődés megakadályozására használt gyógyszer.
- a gyomorreflux és a savas reflux gyógyszerei (például omeprazol, lansoprazol vagy cimetidin).
- a hányinger és hányás kezelésére szolgáló hányáscsillapítók (például metoklopramid).
- a gyomorerégés kezelésére szolgáló cizaprid vagy a savlekötő (antacid) magnézium-alumínium-hidroxid.
- fogamzásgátló tabletta vagy egyéb hormonkezelés etinilösztadiollal, vagy danazollal végzett hormonkezelés.
- a magas vérnyomás vagy szívbetegség kezelésére használatos gyógyszerek (mint a nifedipin, a nikardipin, a diltiazem és a verapamil).
- szívritmuszavar kezelésére használt antiaritmiás szereket (amiodaron).
- a „sztatinok”-ként ismert gyógyszerek, melyeket az emelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére használnak.
- az epilepszia kezelésére használt karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál.
- a fájdalom- és lázcsillapításra használt metamizol,
- a kortikoszteroidok közé tartozó prednizolon és metilprednizolon, melyek a kortikoszteroidok azon csoportjába tartoznak, melyeket gyulladások kezelésére vagy az immunrendszer elnyomására alkalmaznak (például az átültetett szerv kilökődése esetén).
- a depresszió kezelésére szolgáló nefazodon.
- gyógynövénykészítmények, melyek közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) vagy *Schisandra sphenanthera*-kivonatot tartalmaznak.
- kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Mondja el az orvosának, ha hepatitis C-fertőzés elleni kezelést kap. A hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer módosíthatja a májfunkciót, ami a takrolimusz vérszintjére is hatással lehet. A hepatitis C kezelésére felírt gyógyszertől függően a takrolimusz vérszintje emelkedhet vagy csökkenhet. A hepatitis C elleni kezelés megkezdését követően az orvosának szorosan monitoroznia kell a takrolimusz vérszintjét, és ennek megfelelően kell módosítania az Advagraf dózist.

Mondja el kezelőorvosának, ha ibuprofent (láz-, gyulladás- és fájdalomcsillapításra alkalmazzák), antibiotikumokat (cotrimoxazolt, vankomicint vagy aminoglikozid antibiotikumot, például gentamicint), amfotericin B-t (gombafertőzések ellen alkalmazzák) vagy vírusellenes szereket

(vírusfertőzések ellen alkalmazott szerek pl. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foszkarnet) szed vagy azokat kell szedjen. Ezek az Advagraffal együtt szedve ronthatják veseműködést vagy idegrendszeri problémákat okozhatnak.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sziirolimuszt vagy everolimuszt szed. Ha a takrolimuszt sziirolimusszal vagy everolimusszal együtt adják, megnőhet a trombotikus mikroangiopátia, a trombotikus trombocitopénias purpura és a hemolitikus urémiás szindróma kialakulásának kockázata (lásd 4. pont).

Kezelőorvosának azt is tudnia kell, ha az Advagraffal egyidőben káliumpótlót vagy – szívelégtelenség, magas vérnyomás és vesebetegség kezelésére alkalmazott – bizonyos vízhajtókat (például amiloridot, triamterent vagy spironolaktont), vagy trimetoprim vagy kotrimoxazol antibiotikumokat (amelyek növelhetik a vér káliumszintjét), láz csillapítására, gyulladáscsökkentésre és fájdalomcsillapításra nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket, (NSAID-ok, mint például ibuprofen), véralvadásgátlókat (antikoagulánsokat) vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszert szed.

Ha bármilyen védőoltást kell kapnia, kérjük, előtte tájékoztassa kezelőorvosát.

Az Advagraf egyidejű alkalmazása itallal

Kerülje a grépfrút (vagy grépfrútlé) fogyasztását, amíg Advagraf-kezelés alatt áll, mivel az befolyásolhatja a gyógyszer vérszintjét!

Terhesség és szoptatás

Ha úgy gondolja, hogy terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, az Advagraf alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Egy takrolimusszal, illetve más immunszuppresszánsokkal kezelt nőkkel történő vizsgálatban kiértékeltek a terhesség kimenetelét. Bár ebben a vizsgálatban nem kaptak elegendő bizonyítékot következtetések levonásához, a takrolimusszal kezelt máj- és veseáttranszplantáción átesett betegek körében magasabb volt a vetélések gyakorisága, illetve a veseáttranszplantáción átesett betegek körében magasabb volt a terhesség alatt vagy a szülés utáni időszakban kialakuló, a vizeleten keresztüli fehérjevesztéssel járó tartósan magas vérnyomás (az úgynevezett preeklampszia) gyakorisága. Nem igazolódtott a súlyos szülési rendellenességek fokozott kockázata az Advagraf alkalmazásával összefüggésben.

Az Advagraf átjut az anyatejbe. Ezért amíg az Advagraf-ot kapja, nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet, ha az Advagraf bevétele után szédül vagy álmosnak érzi magát, illetve nem tiszta a látása. Ezek a hatások gyakoribbak, ha Ön alkoholt is fogyaszt.

Az Advagraf laktózt, nátriumot és (szója)lecitint tartalmaz

Az Advagraf tejcukrot (laktózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Advagraf kapszula jelölőfestéke szójalecitint tartalmaz. Ha Ön allergiás a mogyoróra vagy a szójalecitinre, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Advagraf-ot?

Az Advagraf-ot mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ezt a gyógyszert kizárólag szervátültetés kezelésében jártas kezelőorvos írhatta fel Önnek.

Győződjön meg róla, hogy receptjére Ön azt a takrolimusz-készítményt kapta meg, amit szokott, hacsak az Ön, transzplantációban jártas szakorvosa hozzá nem járult ahhoz, hogy gyógyszerét egy másik takrolimusz-tartalmú gyógyszerre cseréljék. Ezt a készítményt naponta egyszer kell bevenni. Ha a gyógyszer külleme nem olyan, mint amilyen lenni szokott, vagy az adagolási utasítások

megváltoztak, beszélje meg minél hamarabb kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy Ön biztosan a megfelelő gyógyszert kapta-e.

Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kezdő adagot a kezelőorvos az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Közvetlenül a transzplantáció után alkalmazott kezdő adagok az átültetett szervtől függően általában a

napi 0,10 – 0,30 mg/testtömegkilogramm

tartományban vannak. Szervkilökődés kezelésére is hasonló adagokat alkalmazhatnak.

Az Ön adagja az Ön általános egészségi állapotától és attól függ, hogy milyen más immunrendszert gátló gyógyszert szed.

Az Ön Advagraf-kezelésének megkezdése után kezelőorvosa gyakran fog vérvizsgálatot végezni, hogy meghatározza a megfelelő adagot. Kezelőorvosa később is rendszeresen vérvételre fogja Önt küldeni, hogy meghatározza a helyes dózist, és hogy időről időre beállítsa azt. Kezelőorvosa általában csökkenti az Ön Advagraf adagját, ha állapota stabilizálódik. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani, hány kapszulát kell bevennie, és milyen gyakran.

Önnek mindaddig naponta kell szednie az Advagraf-ot, amíg immunrendszerét – a beültetett szerv kilökődésének megelőzése érdekében – el kell nyomni. Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát!

Az Advagraf-ot naponta egyszer, reggel kell szájon át bevenni. Az Advagraf-ot éhgyomorra vagy étkezés után 2-3 órával vegye be! A következő étkezéssel várjon legalább 1 órát. A buboréksomagolásból kivett gyógyszert rögtön vegye be. A kapszulákat **egészben**, egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne nyelje le a fóliacsomagolásban lévő nedvességmegkötő anyagot.

Ha az előírtnál több Advagraf-ot vett be

Ha véletlenül túl sok Advagraf-ot vett be, azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni az Advagraf-ot

Ha elfelejtette reggel bevenni az Advagraf kapszulákat, még ugyanaznap a lehető leghamarabb vegye be. Másnap reggel ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Advagraf szedését

Ha abbahagyja az Advagraf-kezelést, akkor ez fokozhatja az átültetett szerv kilökődésének veszélyét. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak nem kezelőorvosa javasolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Advagraf gyengíti a szervezet védekezőrendszerét (immunrendszerét), ami ezek után nem lesz képes a szokásos hatékonysággal harcolni a fertőzések ellen. Ezért, amíg Advagraf-ot szed, hajlamosabb lehet fertőzésekre. Egyes fertőzések – beleértve a baktériumok, vírusok, gombák, paraziták vagy más kórokozók által okozott fertőzéseket – súlyosak lehetnek vagy halálhoz vezethetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló jeleket észlel, beleértve az alábbi tüneteket:

- Láz, köhögés, torokfájás, gyengeség vagy általános rossz közérzet.
- Memóriazavar, gondolkodási nehézségek, járási nehezítettség vagy látásromlás – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés következményei lehetnek, ami halálos is lehet (progresszív, multifokális leukoencefalopátia vagy PML).

Súlyos hatások alakulhatnak ki, köztük allergiás és anafilaxiás reakciók. Jó- és rosszindulatú daganatok keletkezéséről számoltak be az Advagraf-kezelést követően.

Ha bármely alábbi, súlyos mellékhatást észleli, vagy felmerül annak gyanúja, akkor azonnal forduljon orvosához.

Súlyos gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor- vagy bélátfúródás: erős hasi fájdalom, akár kíséri más tünet, például hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás, akár nem.
- a beültetett szerv elégtelen működése.
- homályos látás.

Súlyos, nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- trombotikus mikroangiopátia (legkisebb vérerek károsodása) beleértve a hemolitikus urémiás szindróma, amely betegség a következő tünetekkel jár: a vizeletképződés csökkenése vagy teljes megszűnése (akut veseelégtelenség), rendkívüli fáradtság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) és kóros véraláfutások vagy vérzések, valamint fertőzés jelei.

Súlyos ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a trombotikus trombocitopéniás purpura egy olyan a legkisebb vérerek károsodásával járó betegség, amely lázzal és bőr alatti bevérzésekkel jár, amelyek tűszúrásnyi piros pontok formájában jelennek meg, és azt megmagyarázhatatlan, erős fáradtságérzés, zavartság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) kísérheti, valamint akut veseelégtelenség (keves vizelet vagy teljes vizelethiány) tünetei jelentkeznek, látásvesztés és görcsrohamok.
- toxikus epidermális nekrolízis: hámlás és hólyagképződés a bőrön és a nyálkahártyákon, vörös, duzzadt bőr, amely nagy testfelületeken leválhat.
- vakság.

Súlyos nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Stevens–Johnson-szindróma: a bőr tisztázatlan nagy területre kiterjedő fájdalommal, az arc duzzanatával, a bőr, száj, szem és nemi szervek hólyagos elváltozásaival, csalánkiütéssel, a nyelv duzzanatával, terjedő piros vagy livid bőrkiütéssel, a bőr leválásával járó súlyos betegség.
- *Torsades de pointes*: a szívritmus megváltozása, amelyet a következő tünetek kísérhetnek: mellkasi fájdalom (angina), ájulás, forgó szédülés vagy hányinger, szívdobogásérzés (palpitáció) és nehézlégzés.

Súlyos mellékhatások – a gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- opportunista fertőzések (baktérium, gomba, vírus és protozoon által okozott): elhúzódó hasmenés, láz és torokfájás.
- a kezelést követően az immunszuppresszió következtében kialakult jóindulatú és rosszindulatú daganatokat írtak le, köztük rosszindulatú bőrrákot és egy ritka ráktípust, az úgynevezett Kaposi-szarkómát, amely bőrelváltozásokkal járhat. A tünetek közé tartoznak a bőrelváltozások, például új vagy változó elszíneződések, elváltozások vagy csomók.
- a vörösvértestszám nagyon súlyos csökkenése (tisztá vörösvérsejt aplázia), hemolitikus anémia (csökkent vörösvértestszám kóros lebomlás következtében, fáradtsággal kísérve) és lázas neutropénia (a fertőzések leküzdésére szolgáló fehérvérsejttípus számbeli csökkenése, amelyet láz kísér) eseteit jelentették. A fenti mellékhatások jelentkezésének gyakorisága pontosan nem ismert. Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy a betegség súlyosságától függően az alábbiakat tapasztalhatja: fáradtság, apátia, a bőr kóros sápadtsága (pallor), légszomj, szédülés, fejfájás, mellkasi fájdalom, valamint hideg kezek és lábak.
- agranulocitózis esetei (nagyon alacsony fehérvérsejtszám, amelyet a szájban afták, láz és fertőzések kísérhetnek). Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy hirtelen kialakuló lázat, hidegrázást és torokfájást tapasztalhat.

- allergiás és anafilaxiás reakciók az alábbi tünetekkel: hirtelen fellépő, viszkető kiütés (csalánkiütés), a kezek, lábak, bokák, arc, ajkak, száj, torok duzzanata (ami nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat), és ájulásérzése lehet.
- poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES): fejfájás, zavartság, hangulatváltozások, görcsrohamok és látászavarok. Ezek a poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma tünetei is lehetnek, amelyet néhány, takrolimusszal kezelt beteg esetén jelentettek.
- látóideg-rendellenesség (úgynevezett optikus neuropátia): látásproblémák, például homályos látás, a színlátás megváltozása, éleslátási zavarok vagy beszűkült látótér.

Az Advagraf alkalmazása után az alább felsorolt mellékhatások is előfordulhatnak, amelyek akár súlyosak is lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- a vércukorszint emelkedése, cukorbetegség, a vér káliumszintjének emelkedése.
- alvászavar.
- reszketés, fejfájás.
- vérnyomásemelkedés.
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények.
- hasmenés, hányinger.
- veseproblémák.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a vér sejtjes elemei számának csökkenése (vérlemezkék, vörösvértestek vagy fehérvérsejtek), a fehérvérsejtszám emelkedése, a vörösvértestszám megváltozása (vérvizsgálattal kimutatható).
- a vér magnézium-, foszfát-, kálium-, kalcium- vagy nátriumszintjének csökkenése, folyadék-túlterhelés, a vér húgysav- vagy lipidszintjének emelkedése, étvágycsökkenés, a vér savasságának fokozódása, a vérben lévő sók egyéb változásai (vérvizsgálattal kimutatható).
- szorongásos tünetek, zavartság és tájékozódási zavar, depresszió, hangulatváltozások, rémálmok, hallucinációk, mentális zavarok.
- görcsök, tudatzavarok, a kezek és a lábak (időnként fájdalmas) bizsergése és zsibbadása, szédülés, romló íráskészség, idegrendszeri betegségek.
- fokozott fényérzékenység, szembetegségek.
- fülcsengés.
- csökkent véráramlás a szív koszorúereiben, gyorsult szívverés.
- vérzés, részleges vagy teljes érelzáródás, vérnyomáscsökkenés.
- nehézlégzés, a tüdőszövetek elváltozása, folyadékgyülem a tüdő körül, garatgyulladás, köhögés, influenzaszerű tünetek.
- hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladások vagy fekélyek, gyomorvérzések, gyulladás vagy kifeléyesedés a szájüregben, folyadékgyülem a hasban, hányás, hasi fájdalom, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, puffadás, laza széklet, gyomorpanaszok.
- epevezeték rendellenessége, a bőr sárgás elszíneződése májproblémák miatt, a máj szöveteinek károsodása, májgyulladás.
- viszketés, bőrkkiütés, hajhullás, faggyúmirigy-gyulladás, fokozott verítékezés.
- ízületi fájdalmak, végtagfájdalom, hát- és lábfájás, izomgörcsök.
- elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, gátolt vagy fájdalmas vizeletürítés.
- általános gyengeség, láz, folyadék felszaporodása a szervezetben, fájdalom és rossz közérzet, a vér alkalikus-foszfatáz nevű enzime szintjének megemelkedése, testtömegnövekedés, a hőmérsékletérzés zavara.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- véralvadási zavarok, az összes vérsajt típus számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható).
- kiszáradás.
- csökkent fehérje- vagy cukorszint a vérben, emelkedett foszfátszint a vérben.
- kóma, agyvérzés, agyi érkatasztrófa (sztrók), bénulás, agyi kórállapotok, beszéd és nyelvértési zavarok, memóriazavarok.
- a szemlencse elhomályosodása.

- halláscsökkenés.
- szabálytalan szívverés, szívleállás, szívelégtelenség, a szívizomzat megbetegedése, a szívizomzat megnövekedése, erősebb szívverés, EKG-eltérés, pulzusszám eltérés és pulzusváltozás.
- vérrög kialakulása a végtagi vénában, sokk.
- légzési nehézség, légúti betegségek, asztma.
- bélelzáródás, az amiláz nevű enzim vérszintjének megemelkedése, reflux betegség, lassult gyomorürülés.
- bőrgyulladás, égő érzés a napfényen.
- ízületi betegségek.
- vizeelési képtelenség, fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés.
- több szerv elégtelen működése, influenzaszerű betegség, fokozott érzékenység a meleggel vagy hideggel szemben, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a laktát-dehidrogenáz enzim szintjének emelkedése a vérben, fogyás.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kicsiny bőrbevérzések, véralvadás következtében.
- fokozott izommerevség.
- sükettség.
- folyadékgyülem kialakulása a szív körül.
- hirtelen nehézlégzés.
- tömlő (ciszta) képződése a hasnyálmirigyben.
- a máj vérkeringési zavarai.
- fokozott szőrnövekedés.
- szomjúság, elesés, mellkasi szorítás, csökkent mozgáskészség, fekély.

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- izomgyengeség.
- kóros szívultrahang-lelet.
- májelégtelenség.
- vérvizeléssel járó fájdalmas vizelés.
- a zsírszövet mennyiségének megnövekedése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Advagraf-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven belül használja fel az összes retard kemény kapszulát.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Advagraf?

- A készítmény hatóanyaga a takrolimuszt.
Advagraf 0,5 mg kapszula: 0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
Advagraf 1 mg kapszula: 1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
Advagraf 3 mg kapszula: 3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
Advagraf 5 mg kapszula: 5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
Kapszulatartalom: hipromellóz, etilcellulóz, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát.
Kapszulahéj: titán-dioxid (E 171), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172), nátrium-lauril-szulfát, zselatin.
Jelölőfesték: sellak, szójalecitin, szimetikon, vörös vas-oxid (E 172), hidroxipropilcellulóz.

Milyen az Advagraf külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „0.5 mg” felirattal a felső, világossárga és „★ 647” felirattal az alsó, narancsszínű kapszulafélen. Az Advagraf 0,5 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Az Advagraf 1 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „1 mg” felirattal a felső, fehér és „★ 677” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen. Az Advagraf 1 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborék buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50, 60 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, 60×1 és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Az Advagraf 3 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „3 mg” felirattal a felső, narancs és „★ 637” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen. Az Advagraf 3 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborék buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Az Advagraf 5 mg retard kemény kapszula fehér port tartalmazó kemény zselatinkapszula, vörös, „5 mg” felirattal a felső, szürkésvörös és „★ 687” felirattal az alsó, narancs színű kapszulafélen. Az Advagraf 5 mg retard kemény kapszula 10 kapszulát tartalmazó buborékcsoomagolást vagy adagonként perforált buborék buborékfóliát és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó védő fóliacsomagolásban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buborékfólia vagy 30×1, 50×1, és 100×1 retard kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry, V93FC86
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +372 6 056 014

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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 04 95

Slovenija

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

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

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a takrolimuszra (szisztémás formulációk) vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a Kaposi-szarkómára vonatkozó, klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és spontán jelentésekből származó adatokat, köztük néhány szoros időbeli összefüggést mutató esetet és számos halálos kimenetelű esetet, valamint a feltételezett hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy a takrolimusz szisztémás formulációi és a Kaposi-szarkóma közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a takrolimusz szisztémás formulációit tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A takrolimuszra (szisztémás formulációk) vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a takrolimuszt (szisztémás formulációk) hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.