

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMAK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, <KÉRELMEZŐ(K)>, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBA ÉS NORVÉGIÁBAN ÉS IZLANDON**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u><Törzskönyvezett megnevezés> <Név></u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Ausztria	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Ausztria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Ausztria	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Ausztria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Ausztria	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Ausztria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Ausztria	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Belgium	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograft	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Belgium	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograft	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Belgium	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograft	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Belgium	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograft	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Ciprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Ciprus	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Ciprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Ciprus	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Ciprus	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Ciprus	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Csehország	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Csehország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Csehország	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Csehország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Csehország	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Csehország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Csehország	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Csehország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Németország	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Németország	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Németország	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Németország	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Németország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Dánia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Dánia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Dánia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Dánia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Görögország	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Görögország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Görögország	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Görögország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Görögország	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Görögország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Görögország	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Görögország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Spanyolország	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanyolország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Spanyolország	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanyolország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Spanyolország	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanyolország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Spanyolország	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanyolország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Finnország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Finnország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Finnország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Finnország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Franciaország	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Franciaország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Franciaország	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Franciaország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Franciaország	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Franciaország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Franciaország	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Franciaország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Magyarország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Magyarország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Magyarország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Magyarország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

Írország	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Írország	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Írország	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Írország	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Írország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Olaszország	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Olaszország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Olaszország	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Olaszország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Olaszország	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Olaszország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Olaszország	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Olaszország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograft	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograft	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograft	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograft	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Hollandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Hollandia	Prograft	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Hollandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Hollandia	Prograft	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Hollandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Hollandia	Prograft	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Hollandia	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Hollandia	Prograft	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Norvégia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Norvégia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Norvégia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Norvégia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Lengyelország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Lengyelország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Lengyelország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Lengyelország	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Portugália	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugália	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Portugália	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugália	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Portugália	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugália	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Portugália	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugália	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Szlovákia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Szlovákia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Szlovákia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Németország	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Szlovénia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Szlovénia	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Szlovénia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Szlovénia	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Svédország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Svédország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Svédország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Svédország	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dánia	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás
Egyesült Királyság	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Egyesült Királyság	Prograf	0,5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

Egyesült Királyság	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Egyesült Királyság	Prograf	1 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Egyesült Királyság	Prograf	5 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Egyesült Királyság	Prograf	5 mg/ml	Koncentrátum oldatos infúzióhoz	Intravénás alkalmazás

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL ISMERTETETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS(OK) MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A PROGRAF / PROGRAFT KEMÉNY KAPSZULA ÉS INFÚZIÓHOZ ALKALMAZANDÓ KONCENTRÁTUM TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Annak a ténynek köszönhetően, hogy a Prograf nevű eredeti termék és a kapcsolódó nevek alkalmazási előírása az Európai Unió különböző tagállamaiban nem egyezik, valamint az eltérő nemzeti határozatok miatt a Prograf és a kapcsolódó nevek alkalmazási előírásának harmonizációja Európa-szerte szükségessé vált.

A forgalomba hozatali engedély összes jogosultja (lásd az I. mellékletet) nevében eljáró Fujisawa GmbH a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikkének megfelelően kérelmezte a következő termékekre vonatkozó harmonizációt: Prograf és kapcsolódó nevek 0,5, 1 és 5 mg kemény kapszula (orális alkalmazás), valamint Prograf és kapcsolódó nevek 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (intravénás alkalmazás).

A minőségi vonatkozások nem képezik részét a jelenlegi döntőbíróági eljárásnak. A következő hatékonysági és biztonsági kérdésekkel azonban foglalkoztak:

- Hatékonysági kérdések

Veseátültetés:

A takrolimusz veseátültetés esetén mutatott hatékonyságát számos vizsgálatban és különböző adagolásokat alkalmazva tanulmányozták, és manapság bevált kezelési lehetőségnek tekinthető, mind a primer immunszuppresszió, mind a mentő kezelés tekintetében.

Különböző vizsgálatokban kis számú gyermek vett részt, de végeztek egy randomizált, kontrollált (ciklosporin mikroemulzióval szemben, valamint kortikoszteroidokkal és aztioprinnel kombinációban) 6 hónapig tartó gyermekgyógyászati vizsgálatot is. Gyermekek esetében azonban a vesére vonatkozó javallat egyik hátulütője a hosszú távú adatok hiánya. Ezt a kérdést utókövetés kérésével kell kezelni.

Szívátültetés felnőtteknél:

A takrolimusz a szívátültetéshez kapcsolódó immunszuppresszió terén a ciklosporin alternatívjaként vált be. Ezt főként a gyógyszerrel kapcsolatban különböző európai és egyesült államokbeli központokban szerzett hosszú távú tapasztalatok tették lehetővé. A Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság [*International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT*] nyilvántartásának adatai megerősítik a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak a primer szívátültetést illetően végzett, engedélyezést célzó vizsgálatából származó megállapításokat, valamint egy sor kisebb, egy helyszínen végzett, nyílt, randomizált/nem randomizált vizsgálat eredményeit. Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy a takrolimusz hatékonysága kellően bizonyított.

Az akut kilökődés kezelése terén a takrolimusz terápiás adagolása igazoltan azt eredményezte, hogy a kilökődés besorolása a szövettani endomiokardiális biopszia alapján szignifikánsan jobb lett, vagy megszüntette a kilökődést. Az e javallatot alátámasztó adatok zöme a várakozásnak megfelelően retrospektív. Olyan esetben azonban, amikor valószínűleg újbóli átültetés vagy halál várható, rugalmasabb hozzáállás tanúsítandó a javallatot illetően.

Szívátültetés gyermekeknél:

Az évente végzett átültetések alacsony száma miatt kevés az adat a gyermekeknél végzett szívátültetésről. Az ISHLT éves jelentése ezért lényeges információval szolgál a szívátültetés gyermekeknél történő alkalmazását illetően. A takrolimusz primer immunszuppresszív kezelésként mind a közzétett adatok, mind az ISHLT éves jelentése szerint helyettesítheti a ciklosporint.

Az akut kilöködés kezelése terén a takrolimusz terápiás adagolása igazoltan azt eredményezte, hogy a kilöködés besorolása a szövettani endomiokardiális biopszia alapján szignifikánsan jobb lett, vagy megszüntette a kilöködést. Az e javallatot alátámasztó adatok zöme a várakozásnak megfelelően retrospektív. Olyan esetben azonban, amikor valószínűleg újbóli átültetés vagy halál várható, rugalmasabb hozzáállás tanúsítandó a javallatot illetően.

Májátültetés:

Számos kisebb és közepes méretű klinikai vizsgálat következetes adatokkal szolgál arra nézve, hogy a takrolimusz hatékony fenntartó immunszuppresszáns, ha azt több szerrel végzett kezelés részeként alkalmazzák. A ciklosporinnal végzett közvetlen összehasonlítások alapján a jelek szerint a hatékonyság terén mutatott előnye mérsékelt. Ezt a megállapítást támasztja alá, hogy a ciklosporinról takrolimuszra átállított betegek között nagyobb számban van szükség mentő kezelésre, mint fordított esetben. Helyénvaló lenne elismerni a tényleges helyzetet, miszerint a takrolimuszt a májátültetés esetében elsősorban primer és mentő helyzetekben alkalmazzák immunszuppresszánsként, és ennek megfelelő terápiás javallatot kell jóváhagyni.

Más allograftok (tüdő, hasnyálmirigy és belek)

Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat a kilöködésgátló kezelést illetően „más allograftokra” adják meg. Ezek a tüdő-, hasnyálmirigy- és bélátültetésre vonatkozó adagolási ajánlások korlátozott prospektív klinikai vizsgálati adatokon alapulnak.

Számos módosítást végeztek az alkalmazási előírásban, különösen a klinikai javallatokat (4.1), valamint az adagolásról és az alkalmazás módjáról szóló részt (4.2) illetően.

Ezenfelül klinikai farmakológiai megállapításokat építettek be a különleges figyelmeztetésekről és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekről (4.4), a gyógyszerkölcsonhatásokról és egyéb interakciókról (4.5), valamint a farmakokinetikai tulajdonságokról (5.2) szóló szakaszokba.

- Biztonsági kérdések

A takrolimuszra vonatkozó biztonsági adatbázis felaprózott és bizonytalan. A máj- és veseátültetéstől eltérő javallatokra vonatkozóan végzett vizsgálatok elég kisméretűek, és azokat a jelek szerint inkább a vizsgálatok vezetői, és nem a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai irányították. Még a máj- és veseátültetéssel kapcsolatos vizsgálatok is csak közepes méretűek voltak.

Említést érdemel, hogy a takrolimusz és a ciklosporin valószínűleg fokozottabban hajlamos glükóz-intoleranciát és klinikai tünetekkel járó diabetes mellitust okozni.

A hosszú távú immunszuppresszió következményei, a fertőzések és a daganatképződés esélye az idővel nő, de ezzel a kérdéssel nem foglalkoztak. Kizárólag a különböző szervátültetett elszigetelt betegek vagy ilyen betegek kis csoportjai beszámolóin alapuló leírásokat adtak meg. A takrolimusz hosszú távú biztonsági profilját nem vizsgálták szisztematikusan.

Az alkalmazási előírás különböző szakaszaiban számos módosítást végeztek. Az ellenjavallatokról szóló szakasz (4.3) változatlan maradt. A terhességről és szoptatásról szóló szakaszban (4.6) a szövegezést módosították, hogy világosabb legyen és megfeleljen az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásnak. A 4.6 szakasz (Terhesség és szoptatás) és az 5.3 szakasz (A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei) közötti ellentmondásokat kijavították, és több információt szerepeltettek a férfiak nemzőképességéről. A nemkívánatos hatásokról szóló szakaszt (4.8) összhangba hozták az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatással. A besorolást és a szóhasználatot a MeDRA rendszer szervcsoportjai szerint módosították.

Haszon/kockázat arányra vonatkozó szempontok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott dokumentáció és a bizottságon belül folytatott tudományos megbeszélések alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Prograf és kapcsolódó nevek haszon/kockázat aránya a következő alkalmazásokban kedvező:

- A transzplantátum kilökődésének megelőzése máj, vese vagy szív allograft recipienséknél.
- Más immunuszpresszív gyógyszerekkel végzett kezelésre nem reagáló allograft kilökődés kezelése.

A betérjesztés elején azonosított eltéréseket megszüntették.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS(OK), A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel,

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírások harmonizációja volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottságon belül folytatott tudományos megbeszélés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amelyre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a CHMP Prograf-ra és kapcsolódó nevekre vonatkozó véleményének III. mellékletében szerepel (lásd az I. mellékletet).

III. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 0,5 mg kemény kapszula

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 1 mg kemény kapszula

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg kemény kapszula

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa máj, vese vagy szív allograft recipiensében.

Más immunszuppresszív gyógyszerekkel való kezelésre rezisztens allograft kilökődés kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A <(Fantázia) név>-kezelés megfelelően képzett és műszerezett személyzet által végzett gondos monitorozást igényel. Csak az immunszuppresszív terápiában és a szervátültetésen átesett betegek kezelésében jártas orvosok írhatják fel a gyógyszert, és változtathatják meg az immunszuppresszív terápiát.

Általános megfontolások

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagolás csupán csak irányelvnek tekinthető. A <(Fantázia) név> adagolását minden beteg esetében egyedileg kell beállítani, elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás vérszint monitorozás segítségével történő klinikai értékelése alapján (lásd az alábbiakban az ajánlott legalacsonyabb teljes vér koncentráció célértékeket). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunszuppresszív protokoll megváltoztatását.

A <(Fantázia) név> intravénásan és szájon át is adható. Általában az adagolást orálisan lehet kezdeni, és ha szükséges, a kapszula tartalmának vízben történő szuszpendálásával, nasogastricus szondán át is beadható.

A <(Fantázia) név>-kezelést igen gyakran alkalmazzák más immunszuppresszív szerekkel együtt a kezdeti posztoperatív periódusban. A <(Fantázia) név> adagja függ a választott immunszuppresszív protokolltól.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

Orális alkalmazás esetén a napi adagot két részre elosztva (pl. reggel és este) ajánlott bevenni. A kapszulákat a buborécsomagolásból való eltávolítás után azonnal be kell venni. A kapszulákat folyadékkal (lehetőleg vízzel) kell lenyelni.

A maximális felszívódás elérése érdekében a kapszulákat általában éhgyomorra kell bevenni, legalább 1 órával az étkezés előtt, vagy 2-3 órával az étkezés után (lásd 5.2 pont).

A kezelés időtartama:

A graft kilökődésének megakadályozása céljából az immunszuppressziót fenn kell tartani, ezért a per os kezelés időtartamára vonatkozó korlát nem adható.

Javasolt dózisok – Májátültetés

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – felnőttek

Az orális <(Fantázia) név>-terápiát napi 0,10-0,20 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este). A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követően kb. 12 óra múlva kell elkezdni.

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,01-0,05 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – gyermekek

A kezdő per os adag napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este).

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,05 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőttekben és gyermekekben

A <(Fantázia) név> adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására és ezáltal a <(Fantázia) név>-ra alapozott monoterápia alkalmazására. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A kilökődés terápiája – felnőttek és gyermekek

Megemelt <(Fantázia) név> adagok, a kiegészítő kortikoszteroid-kezelés, valamint rövid mono- vagy poliklonális ellenanyag-sorozatok beiktatása egyaránt használatos a kilökődési epizódok kezelésére.

Ha a toxicitás jelei tapasztalhatók (pl. egyértelmű mellékhatások – lásd 4.8 pont) szükségessé válhat a <(Fantázia) név> dózisának csökkentése.

A <(Fantázia) név>-kezelésre való átállást a primer immunszuppressziónál javasolt kezdő orális dózissal kell kezdeni.

A ciklosporin-kezelésről <(Fantázia) név>-ra történő átálláshoz szükséges információt lásd az alábbiakban, a "Dózismódosítás speciális betegcsoportokban" c. részben.

Javasolt dózisok – Veseátültetés

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – felnőttek

Az orális <(Fantázia) név>-terápiát napi 0,20–0,30 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este). A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül kell elkezdni.

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,05–0,10 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – gyermekek

A kezdő per os adag napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este).

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,075-0,100 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban, felnőttekben és gyermekekben

A <(Fantázia) név> adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására és ezáltal a <(Fantázia) név>-ra alapozott kettős terápia alkalmazására. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A kilökődés terápiája – felnőttek és gyermekek

Megemelt <(Fantázia) név> adagok, a kiegészítő kortikoszteroid-kezelés, valamint rövid mono- vagy poliklonális ellenanyag-sorozatok beiktatása egyaránt használatos a kilökődési epizódok kezelésére.

Ha a toxicitás jelei tapasztalhatók (pl. egyértelmű mellékhatások – lásd 4.8 pont) szükségessé válhat a <(Fantázia) név> dózisának csökkentése.

A <(Fantázia) név>-kezelésre való átállást a primer immunszuppressziónál javasolt kezdő orális dózissal kell kezdeni.

A ciklosporin-kezelésről <(Fantázia) név>-ra történő átálláshoz szükséges információt lásd az alábbiakban, a „Dózismódosítás speciális betegcsoportokban” c. részben.

Javasolt dózisok – Szívátültetés

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – felnőttek

A <(Fantázia) név> alkalmazható ellenanyag indukcióval együtt (lehetővé téve a <(Fantázia) név>-terápia késleltetett kezdését), vagy klinikailag stabil betegek esetén antitest indukció nélkül.

Az ellenanyag indukció után az orális <(Fantázia) név>-terápiát napi 0,075 mg/ttkg dózissal kell kezdeni, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este). A beadást a műtét elvégzése után 5 napon belül kell megkezdeni, mielőtt a beteg klinikai állapota stabilizálódott. Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,01-0,02 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Egy alternatív adagolási rendről is jelent meg publikáció, mely szerint a takrolimuszt legkésőbb 12 órával a transzplantációt követően, per os adták. Ezt az adagolási módot olyan betegeknek tartották fenn, akiknek nem volt szervműködési zavara (pl. veseműködési zavar). Ebben az esetben a kezdő orális takrolimusz adag napi 2-4 mg volt, melyet mikofenolát mofetillel és kortikoszteroidokkal, vagy szirolimusszal és kortikoszteroidokkal kombinálva adtak.

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – gyermekek

A <(Fantázia) név>-ot ellenanyag indukcióval vagy anélkül használták gyermekeknél szívátültetések esetében.

Az ellenanyag indukció nélküli betegeknek, ha a <(Fantázia) név>-terápiát intravénásan indítják, akkor a javasolt kiindulási dózis napi 0,03-0,05 mg/ttkg, folyamatos, 24 órás infúzióban, azzal a céllal, hogy a takrolimusz teljes vér koncentrációja 15-25 ng/ml legyen. Mielőtt klinikai szempontból megvalósítható, a beteget át kell állítani orális terápiára. Az orális terápia első dózisa napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit az intravénás terápia megszakítása után 8-12 órával el kell kezdeni.

Az ellenanyag indukció után, ha a <(Fantázia) név> terápiát orálisan indítják, akkor a javasolt kiindulási dózis napi 0,10-0,30 mg/ttkg, két dózisban beadva (pl. reggel és este).

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőttekben és gyermekekben

A <(Fantázia) név> dózisát a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A kilökődés terápiája – felnőttek és gyermekek

Megemelt <(Fantázia) név> adagok, a kiegészítő kortikoszteroid-kezelés, valamint rövid mono- vagy poliklonális ellenanyag-sorozatokat beiktatása egyaránt használatos a kilökődési epizódok kezelésére.

A <(Fantázia) név>-ra átváltított felnőtt betegekben napi 0,15 mg/ttkg kiindulási orális dózist két részletben kell beadni (pl. reggel és este).

A <(Fantázia) név>-ra átváltított pediátriai betegeknek a napi 0,20 – 0,30 mg/ttkg kiindulási orális dózist két részletben kell beadni (pl. reggel és este).

A ciklosporin-kezelésről <(Fantázia) név>-ra történő átálláshoz szükséges információt lásd az alábbiakban, a „Dózismódosítás speciális betegcsoportokban” c. részben.

Javasolt dózisok – A kilökődés terápiája, más allograftok

Tüdő-, hasnyálmirigy- és béltranszplantált betegeknek a javasolt dózisok korlátozott számú prospektív klinikai vizsgálatból származó adatokon alapulnak. A <(Fantázia) név>-t kiindulási orális dózisa tüdőtranszplantált betegeknek napi 0,10-0,15 mg/ttkg, hasnyálmirigy-transzplantált betegeknek napi 0,2 mg/ttkg, béltranszplantált betegeknek pedig napi 0,3 mg/ttkg

Dózismódosítás speciális betegcsoportokban

Májkárosodásban szenvedő betegek

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a dózis csökkentése válhat szükségessé, hogy a vér maradvány (trough) szintjét a javasolt céltartományban tartsuk.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja, dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxikus hatása miatt azonban mégis szükséges a vesefunkciók gondos követése (így a rendszeres szérum kreatinin koncentráció-mérés, kreatinin clearance meghatározás, és az ürített vizelet mennyiségének folyamatos ellenőrzése).

Pediátriai betegek

A pediátriai betegeknél általában 1,5-2-szer nagyobb dózist kell használni, mint a felnőtt betegeknél, hogy elérjük a hasonló vérszintet.

Időskorúak

Nem áll rendelkezésre bizonyíték arra vonatkozóan, hogy időskorúaknál a <(Fantázia) név> dózist módosítani kell.

Áttérés a ciklosporin kezelésről

Óvatosan kell eljárni, ha a betegeket ciklosporin alapú terápiáról <(Fantázia) név> alapú terápiára állítjuk át (lásd a 4.4 és 4.5 pont). A <(Fantázia) név> adását akkor kezdetjük el, ha számításba vettük a ciklosporin vérszintjét és a beteg klinikai állapotát. Magasabb ciklosporin vérszint esetén a <(Fantázia) név> terápia elkezdését késleltetni kell. A gyakorlatban a <(Fantázia) név> kezelést a ciklosporin adásának abbahagyása után 12-24 órával lehet elkezdeni. A ciklosporin vérszintjét az áttérést követően is monitorozni kell, mivel a <(Fantázia) név> megváltoztathatja a ciklosporin kiürülését.

Javasolt teljes vér maradvány (trough) célkoncentráció

Az adagolást elsősorban a kilökődés és a tolerálhatóság klinikai vizsgálata alapján, minden betegnél egyénileg kell beállítani.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a takrolimusz vérszintjének meghatározására, többek között egy félautomata mikrorészecske enzim-immunoassay (MEIA) módszer is. A szakirodalomban publikált koncentrációk és a klinikai gyakorlatban kapott egyedi értékek összehasonlítását körültekintéssel kell végezni, a mérési módszerekkel kapcsolatos ismereteket felhasználva. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a takrolimusz vérszintjének mérése leginkább immunoassay módszerrel történik.

A takrolimusz maradvány vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. Orális kezelés esetén a hatékony vérszint legalább 12 óráig, de mindenképpen a következő dózis bevételéig kimutatható kell legyen. A vérszintellenőrzés gyakoriságának klinikai igényeken kell alapulnia. A <(Fantázia) név> clearance-e alacsony, ezért néhány napig eltarthat, amíg a dózismódosítás a vérszintekben is megmutatkozik. Közvetlenül az átültetést követő korai szakaszban a maradvány vérszint ellenőrzése hetente kétszer ajánlott, majd a fenntartó kezelési szakaszban is javasolt a rendszeres monitorozás. A takrolimusz maradvány vérszintjének monitorozása dózismódosítások után, az immunszuppresszív kezelési séma változtatásakor, vagy olyan anyagok együttes adása esetén is szükséges, amelyek módosíthatják a takrolimusz teljes vérkoncentrációját (lásd a 4.5 pont).

A klinikai vizsgálati elemzés alapján feltételezhető, hogy a betegek többsége megfelelően kezelhető, ha a vér maradványszint 20 ng/ml alatt marad. A teljes vérszint értelmezésekor szem előtt kell tartani a betegek klinikai állapotát is.

A klinikai tapasztalatok szerint a takrolimusz vérszintje az átültetést követő korai szakaszban májtranszplantált betegeknél általában 5-20 ng/ml között volt, vese- és szívtranszplantált betegeknél pedig rendszerint 10-20 ng/ml között. Ezt követően, a fenntartó kezelés alatt a vérkoncentrációk rendszerint 5-15 ng/ml között mozognak máj-, vese- és szívtranszplantált betegek esetén.

4.3 Ellenjavallatok

Túlérzékenység takrolimusszal vagy egyéb makrolidekkel szemben.

Bármelyik összetevővel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A poszttranszplantációs periódus elején a következő paraméterek rutinszerű figyelemmel kísérésének megkezdése: vérnyomás, EKG, neurológiai és szemészeti status, éhgyomri vércukorszint, elektrolitek (különösen a kálium), máj- és vesefunkciós vizsgálatok, haematologiai és véralvadási paraméterek, valamint plazma proteinek meghatározása szükséges. Amennyiben klinikailag is jelentős eltérés jelentkezik, meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés módosítását.

Az interakció kockázata miatt orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó vagy egyéb gyógynövény-készítmények alkalmazását kerülni kell a <(Fantázia) név> szedése során, mert ez a

takrolimusz vérkoncentrációjának csökkenéséhez és a takrolimusz klinikai hatásának csökkenéséhez vezet (lásd 4.5 pont, Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók).

Mivel a takrolimusz vérszintje jelentős mértékben módosulhat hasmenéses epizódok alkalmával, a takrolimusz vérkoncentrációjának fokozott monitorozása ajánlott hasmenés esetén.

A ciklosporin és a takrolimusz kombinált adását kerülni kell, és óvatosan kell eljárni, ha olyan betegnek adunk be takrolimuszt, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd a 4.2 és 4.5 pont).

Ritkán ventricularis vagy septalis hypertrophiát írtak le cardiomyopathia formájában. Ezek legtöbbje reverzibilis volt és olyan pediatriai betegeken fordult elő, akiknél a takrolimusz vérszintje jóval magasabb volt az ajánlott maximumnál. A fenti klinikai kórállapotok kockázatát növelő egyéb tényezők: már fennálló szívbetegség, tartós kortikoszteroid kezelés, magas vérnyomás, vese- vagy májműködési rendellenesség, fertőző betegségek, túlzott folyadékbevitel és ödéma. Ennek megfelelően, a magas kockázati csoportba tartozó betegeket, elsősorban a gyermekeket, akik jelentős fokú immunosuppresszióban részesülnek echo- és elektrokardiográfiás módszerrel monitorozni kell az átültetés előtt és után, (pl.előtte 3 és utána 9-12 hónappal). Amennyiben rendellenesség lépne fel, a <(Fantázia) név> dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni más immunosuppresszív szerrel történő kezelésre való áttérést. A takrolimusz megnyújthatja a QT-intervallumot, bár ezideig nincs alapos bizonyíték arra, hogy torsades de pointes-t okozna. Óvatosság szükséges olyan betegek esetén, akiknél veleszületett hosszú QT-szindrómát diagnosztizáltak, vagy gyanítható, hogy ez fennáll.

A <(Fantázia) név> kezelt betegeknél leírták, hogy EBV-hez kapcsolódó limfoproliferatív rendellenességek fejlődtek ki náluk. A <(Fantázia) név> terápiára átváltott betegek nem kaphatnak egyidejűleg anti-limfocita kezelést. Nagyon fiatal (két évnél fiatalabb), EBV-VCA szeronegatív gyerekeknél leírták, hogy megnőtt a veszélye a limfoproliferatív rendellenességek kifejlődésének. Ezért ebben a betegcsoportban az EBV-VCA szerológiát tisztázni kell, mielőtt elkezdjük a <(Fantázia) név> kezelést. A kezelés során gondos EBV-PCR ellenőrzése javasolt. A pozitív EBV-PCR hónapokig eltarthat, és önmagában nem jelzi a limfoproliferatív betegségeket és a limfómát.

Hasonlóan más immunosuppresszív szerekhez, a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális veszélye miatt a napfénnel és UV-fénnyel történő expozíciót, védőruha viselésével, magas fényvédő faktorú krém használatával korlátozni kell.

Ugyanúgy, mint más immunosuppresszív vegyületek esetében, a másodlagos rák veszélye nem ismert (lásd a 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölsönhatások

A szisztémásan hozzáférhető takrolimuszt a hepatikus CYP3A4 metabolizálja. Arra is van bizonyíték, hogy a bélfalban is lejátszódik CYP3A4-es gastrointestinalis metabolizmus. Olyan gyógyszerkészítmények vagy gyógynövények egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimusz metabolizmusát, ezzel növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimusz vérszintjét. Ezért ajánlott a takrolimusz vérszintjének követése, ha egyidejűleg olyan anyagokat adunk be, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmust, és megfelelő módon be kell állítani a takrolimusz dózisát, hogy hasonló takrolimusz expozíciót tartsunk fenn (lásd a 4.2 és 4.4 pont).

A metabolizmus inhibitorai

Az alábbi anyagokról mutatták ki klinikailag, hogy növelik a takrolimusz vérszintjét:

Erős kölsönhatást figyeltek meg gombaellenes szerekkel, azaz például a ketokonazzal, a flukonazzal, az itraconazzal és a vorikonazzal, az eritromicin makrolid antibiotikummal vagy HIP proteáz inhibitorokkal (például a ritonavirrel). Ezeknek az anyagoknak az egyidejű használata alacsonyabb takrolimusz dózisok alkalmazását követeli meg majdnem az összes betegnél.

Gyengébb kölsönhatásokat figyeltek meg klotrimazzal, klaritromicinnel, jozamicinnel, nifedipinnel, nikardipinnel, diltiazemmel, verapamillal, danazzal, etinilösztrediollal, omeprazzal és nefazodonnal.

In vitro az alábbi anyagokról mutatták ki, hogy a takrolimusz metabolizmus potenciális inhibitorai: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoxifen, (triacetil)-oleandomicin.

A grapefruitléről leírták, hogy növeli a takrolimusz vérszintjét, ezért kerülni kell.

A metabolizmus induktora

Klinikailag a következő szerekéről mutatták ki, hogy csökkentik a takrolimusz vérszintjét:

Erős kölcsönhatást figyeltek meg rifampicinnel, fenitoinnal vagy *Hypericum perforatum*mal, melyeknél majdnem minden betegben meg kell emelni a takrolimusz dózisokat. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat figyeltek fenobarbitállal is. A kortikoszteroidok fenntartó dózisairól is kimutatták, hogy csökkentik a takrolimusz vérszintjét.

Az akut kilökődés kezelésére beadott magas prednizolon vagy metilprednizolon dózisok növelhetik, vagy csökkenthetik a takrolimusz vérszintjét.

A karbamazepin, metamizol és izoniazid csökkentheti a takrolimusz koncentrációját.

A takrolimusz hatása más gyógyszerkészítmények metabolizmusára

A takrolimusz egy ismert CYP3A4 inhibitor; ezért a takrolimusz együttes alkalmazása olyan gyógyszerkészítményekkel, melyekről ismert, hogy a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezeknek a gyógyszerkészítményeknek a metabolizmusát.

A ciklosporin felezési ideje megnő, ha egyidejűleg takrolimuszt is adunk be. Emellett szinergista/additív nefrotoxikus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz egyidejű adása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan betegeknek adunk takrolimuszt, akik előzőleg ciklosporint kaptak (lásd a 4.2 és 4.4 pont).

Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.

Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroid-alapú fogamzásgátló szerek kiürülését, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, különösen óvatosan kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor.

Takrolimusz és sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló adatok alapján a sztatinok farmakokinetikája nagymértékben változatlan, ha takrolimusszal együtt adják őket.

Állatkísérletes adatok alapján a takrolimusz csökkentheti a pentobarbitál és az antipirin clearance-ét és megnövelheti felezési idejüket.

Más kölcsönhatások, melyek klinikailag káros hatásokat eredményeztek

A takrolimusz együttes alkalmazása más vesekárosító vagy neurotoxikus gyógyszerkészítményekkel (például aminoglikozidok, giráz gátlók, vankomicin, kotrimoxazol, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, ganciklovir vagy aciklovir) fokozhatja ezen mellékhatások erősségét.

Amfotericin B és ibuprofen takrolimusszal való egyidejű alkalmazását követően a vesekárosító hatás felerősödését figyelték meg.

Mivel a takrolimusz alkalmazása hyperkalaemiát eredményezhet vagy fokozhatja a már meglévő hyperkalaemiát, kerülni kell a fokozott kálium fogyasztást, illetve kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton).

Az immunszuppresszív szerek befolyásolhatják a vakcinációra adott választ, így lehet, hogy a takrolimusz kezelés idején beadott oltás kevésbé hatékony lesz. Kerülni kell az élő, attenuált mikroorganizmusokkal történő vakcinációt.

Fehérjekötődési szempontok

A takrolimusz erősen kötődik a plazmafehérjékhez. Figyelembe kell venni, hogy kialakulhatnak kölcsönhatások egyéb olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyekről ismert, hogy nagy affinitással kötődnek a plazmafehérjékhez (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők, orális antikoagulánsok vagy orális antidiabetikumok).

4.6 Terhesség és szoptatás

Humán vizsgálatok kimutatták, hogy a takrolimusz át tud jutni a placentán. A szervátültetési betegekből származó, korlátozott adatok nem mutatnak arra vonatkozó bizonyítékot, hogy más

immunszuppresszív gyógyszerekhez viszonyítva megnő takrolimusz kezelés során megnő a káros hatások veszélye a terhesség lefolyására és kimenetelére vonatkoztatva. Ezideig nincs más jelentős epidemiológiai adat. Mivel a kezelésre szükség lehet, ezért terhes nőknél meg kell gondolni a takrolimuszt, ha nincs bitonságosabb alternatíva, és ha az érzékelhető előnyök kompenzálják a magzatra gyakorolt veszélyt. Az *in utero* expozíció esetében ajánlott az újszülött megfigyelése a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) káros hatásai miatt. Fennáll a kockázata a koraszülésnek (<37 hét), valamint az újszülött hyperkalaemiájának, amely viszont spontán normalizálódik.

Nyulakban és patkányokban kimutatták, hogy az anyára toxikus dózisban a takrolimusz teratogén (lásd az 5.3 pont). A takrolimusz patkányokban érinti a hímek termékenységet (lásd az 5.3 pont).

Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatása nem zárható ki, ezért a nőknek nem szabad szoptatniuk, miközben <(Fantázia) név> kapnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A takrolimusz látási és idegrendszeri mellékhatásokat okozhat, ezért a kezelés időtartama alatt a gépjárművezetés és gépkezelés TILOS! Ezen mellékhatások fokozódhatnak, ha a <(Fantázia) név> alkalmazása során alkoholfogyasztás történik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alapbetegség és az egyszerre alkalmazott több fajta gyógyszer miatt az immunszuppresszív szerek mellékhatásainak megállapítása gyakran nehéz.

Az alábbiakban részletezett mellékhatások nagy része reverzibilis, illetve az adag csökkentésével mérséklődik. Az *per os* kezeléssel kevesebb mellékhatás várható az intravénás kezeléshez képest. A mellékhatások felsorolása gyakoriságuk szerint csökkenő sorrendben a következő: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100, <1/10), nem gyakori (>1/1000, <1/100); ritka (>1/10 000, <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), beleértve az izolált eseteket).

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Amint az más potens immunszuppresszív szerek esetében ismert, a takrolimuszt kapó betegeknél gyakran megnő a fertőzések (virális, bakteriális, gomba, protozoon) veszélye. A már meglevő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind generalizált mind lokális fertőzések előfordulhatnak.

Jóindulatú, rosszindulatú és ismeretlen eredetű daganatok

Az immunszuppresszív terápiát kapó betegeknél megnő a rosszindulatú folyamatok kifejlődésének veszélye. A takrolimusz kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú, valamint rosszindulatú neoplazmákat, beleértve az EBV-hez kapcsolódó limfoproliferatív rendellenességeket és a rosszindulatú bőrelváltozásokat is.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

gyakori:	anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, leukocytosis, a vörösvértestszám kóros eltérése
nem gyakori	coagulopathiák, a normálértéktől eltérő véralvadási és vérzési idő, pancytopenia, neutropenia
ritka:	trombotikus trombocitopéniás purpura, hypoprothrombinaemia

Immunrendszeri rendellenességek

A takrolimuszt kapó betegeknél allergiás és anafilaktoid reakciókat figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Endokrin betegségek

ritka: hirsutizmus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

nagyon gyakori: hyperglykaemiás állapotok, diabetes mellitus, hyperkalaemia
gyakori: hypomagnesaemia, hypophosphataemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia, folyadék túlterhelés, hyperuricaemia, étvágycsökkenés, anorexia, metabolikus acidózis, hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, egyéb elektrolitzavarok
nem gyakori: kiszáradás, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia, hypoglykaemia

Pszichés zavarok

nagyon gyakori: álmatlanság
gyakori: szorongásos tünetek, zavarodottság és dezorientáció, depresszió, hangulati ingadozás, rémálmok, hallucináció, mentális zavarok
nem gyakori: pszichózis

Idegrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: tremor, fejfájás
gyakori: görcsrohamok, tudatzavarok, paresthesiák és dysaesthesiák, perifériás neuropátiák, szédülés, írásproblémák, idegrendszeri rendellenességek
nem gyakori: kóma, központi idegrendszeri vérzések és cerebrovasculáris történések, paralízis és parézis, encephalopathia, beszédzavar és a nyelvi kifejezés zavara, amnézia
ritka: fokozott izomtónus
nagyon ritka: myasthenia

Szembetegségek

gyakori: homályos látás, fotofóbia, szemrendellenességek
nem gyakori: szürke hályog
ritka: vakság

A fül és a labirintus betegségei

gyakori: fülcsengés
nem gyakori: hypoacusis
ritka: sensoroneuralis sükettség
nagyon ritka: halláskárosodás

Szívbetegségek

gyakori: ischaemiás koszorúérbetegségek, tachycardia
nem gyakori: kamrai aritmiák és szívmegállás, szívelégtelenség, kardiomiopátiák, kamrai hipertrófia, szupraventrikuláris aritmiák, palpitáció, kóros EKG leletek, a normálértéktől eltérő szívfrekvencia és pulzusszám
ritka: perikardiális folyadékgyülem
nagyon ritka: echokardiogram által kimutatott eltérés

Érrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: magas vérnyomás
gyakori: vérzés, thromboembóliás és ischaemiás események, perifériás vaszkuláris rendellenességek, hypotonia
nem gyakori: infarktus, végtag mélyvénás trombózis, sokk

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis rendellenességek

gyakori: dyspnoe, parenchymalis tüdőbetegségek, pleuralis folyadékgyülem, pharyngitis, köhögés, orrdugulás, orrnyálkahártya-gyulladás
nem gyakori: légzési problémák, légúti rendellenességek, asztma
ritka: akut respirációs distressz szindróma

Emésztőrendszeri betegségek

nagyon gyakori:	hasmenés, hányinger
gyakori:	gastrointestinalis gyulladásos állapotok, gastrointestinalis fekély és perforáció, gastrointestinalis vérzések, szájüreggyulladás és -fekély, ascites, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, felfúvódás és puffadás, laza széklet, gastrointestinalis emésztőrendszeri jelek és tünetek
nem gyakori:	paralitikus ileusz, peritonitis, akut és krónikus hasnyálmirigygyulladás, a vér megnövekedett amilázszintje, gastrooesophagealis reflux betegség, késleltetett gyomorürülés
ritka:	subileus, hasnyálmirigy pszeudociszta

Máj-, epebetegségek

gyakori:	a normálistól eltérő májenzimszintek és májműködés, cholestasis és sárgaság, hepatocelluláris károsodás és hepatitis, cholangitis
ritka:	a májartéria trombózisa, vénaelzáródásos májbetegség
nagyon ritka:	májelégtelenség, epevezeték-szűkület

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

gyakori:	pruritus, bőrkíütés, hajhullás, akne, fokozott izzadás
nem gyakori:	dermatitis, fényérzékenység
ritka:	toxikus epidermális nekrolízis (Lyell-szindróma)
nagyon ritka:	Stevens–Johnson–szindróma

Vázizom és kötőszöveti rendellenességek

gyakori:	ízületi fájdalom, izomgörcs, végtagfájdalom, hátfájás
nem gyakori:	ízületi rendellenességek

Vese- és húgyúti betegségek

nagyon gyakori:	vesekárosodás
gyakori:	veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, oliguria, tubuláris nekrozis, toxikus nephropathia, vizeletürítési zavarok, húgyhólyag és húgycső tünetek
nem gyakori:	anuria, hemolitikus urémiás szindróma
nagyon ritka:	nephropathia, vérzéses cisztitisz

A reprodukzív rendszer és az emlő betegségei

nem gyakori:	dysmenorrhoea és az uterus vérzése
--------------	------------------------------------

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

gyakori:	asztiénias állapotok, lázas betegségek, ödéma, fájdalom és diszkomfort, a vér emelkedett alkalikus foszfatáz szintje, súlygyarapodás, a hőmérséklet-érzékelés zavara
nem gyakori:	többszervi elégtelenség, influenza-szerű betegség, fokozott érzékenység hidegre és melegre, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a vér laktát dehidrogenáz szintjének megnövekedése, testsúlycsökkenés
ritka:	szomjúság, elesés, mellkasi szorító érzés, csökkent mozgékonyosság, fekély
nagyon ritka:	a zsírszövet mennyiségének megnövekedése

Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos komplikációk

gyakori:	primer graft diszfunkció
----------	--------------------------

4.9 Túladagolás

A túladagolásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Véletlenszerű túladagolást néhány esetben leírtak, a főbb tünetek: tremor, fejfájás, hányinger, hányás, fertőzések, urticaria, letargia, fokozott urea-nitrogén és creatinin-értékek, emelkedett aminoszferázszintek.

A <(Fantázia) név>-nak specifikus antidótuma nincs, túladagolás esetén általános szupportív módszereket és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A nagy molekulatömeg, rossz vízdékonyság, az igen erős vörösvértest- és proteinkötődés miatt várhatóan, a takrolimus nem dializálható. Egyes betegeknél, akiknek a plazmakoncentrációja igen magas volt, a haemofiltráció és a diafiltráció hatásosan csökkentette a toxikus tüneteket. 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: Makrolid immunszuppresszáns, ATC kód: L04A A05

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Úgy tűnik, hogy molekuláris szinten a takrolimus úgy fejti ki hatását, hogy kötődik az FKBP12 nevű cytosol fehérjéhez és ez felelős a hatóanyag intracelluláris felhalmozódásáért. Az FKBP12 - takrolimus komplex specifikusan és kompetitíve kötődik kalcineurinhoz és gátolja azt., amely a T-sejtekben a jelátvitel Ca-függő gátlását eredményezi, meggátolva így a lymphokin gének egyes szakaszainak átírását.

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

A takrolimus elsősorban a kilöködési folyamatokért leginkább felelős cytotoxicus lymphocyták képzését gátolja. A takrolimus elnyomja a T-sejt aktivációt és a T-helper sejt függő B-sejt proliferációt, valamint a lymphokinek (pl. interleukin 2, 3 és γ -interferon) képzését, és az interleukin-2 receptor expresszióját.

Más publikált primer szervátültetés adataiból származó eredmények

A <(Fantázia) név>, mint primer immunszuppresszív gyógyszerkészítmény elfogadott kezeléssé fejlődött hasnyálmirigy-, tüdő- és bélátültetések után. Korábbi publikált vizsgálatokban a takrolimust körülbelül 175 tüdőátültetésen, 475 hasnyálmirigy-átültetésen és 630 bélátültetésen átesett betegen vizsgálták primer immunszuppresszánsként. Összességében ezekben a publikált vizsgálatokban a takrolimus biztonsági profilja hasonlóan tűnik ahhoz, amit a nagy vizsgálatokban leírtak, amelyekben a takrolimust primer kezelésként alkalmazták a vese-, máj-, és szívátültetésben. A legnagyobb vizsgálatok hatékonysági eredményeit az alábbiakban foglaljuk össze.

Tüdő átültetés

Egy friss multicentrikus vizsgálat ideiglenes elemzésében 110 beteget tárgyaltak meg, akik 1:1 arányban randomizálva kaptak takrolimust vagy ciklosporint. A takrolimust folyamatos intravénás infúzió formájában kezdték napi 0,01 – 0,03 mg/ttkg, és per os napi 0,05 – 0,3 mg/ttkg dózisban adták be. Az átültetés utáni első évben közölték, hogy takrolimusnál az akut kilöködési epizódok előfordulási gyakorisága a ciklosporinhoz viszonyítva kisebb (11,5% vs. 22,6%), és a krónikus kilöködéseknek, a bronchiolitikus obliterans szindrómának alacsonyabb az előfordulási gyakorisága (2,86% vs. 8,57%). A betegek egyéves túlélési aránya 80,8% volt a takrolimus, és 83% volt a ciklosporin csoportban (Trede és munkatársai, 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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

Egy további, két-centrumos vizsgálatban 26 beteget randomizáltak takrolimusz, míg 24 beteget randomizáltak ciklosporin csoportba. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzió formájában indult napi 0,05 mg/ttkg dózisban, a takrolimuszt per os napi 0,1 – 0,3 mg/ttkg dózisban adták be, majd a dózist úgy állították be, hogy a 12-15 ng/ml szintet elérjék. A takrolimusz csoportban az egyéves túlélési arány 73,1% volt, a ciklosporin csoportban 79,2%. Hat hónapnál az akut kilökődéstől való mentesség nagyobb volt a takrolimusz csoportban (57,7% vs. 45,8%) és egy évvel a tüdő átültetés után (50% vs. 33,3%) (Treede és mtsai: J. Heart Lung Transplant 2001; 2:511).

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

Hasnyálmirigy átültetés

Egy multicentrikus vizsgálatban 205, szimultán hasnyálmirigy-vese átültetésen átesett beteget randomizáltak takrolimusz (n=103) vagy ciklosporin(n=102) csoportba. A takrolimusz protokoll szerinti kezdő per os dózisa napi 0,2 mg/ttkg volt, majd a dózist úgy állították be, hogy az 5. napra megcélazzák a 8-15 ng/ml szintet, és a 6. hónap után az 5-10 ng/ml szintet. 1 év után a hasnyálmirigy túlélése szignifikánsan jobb volt takrolimusszal: 91,3% vs. 74,5% ciklosporinnal ($p<0,0005$), míg a vese átültetés túlélés hasonló volt mindkét csoportban. Összesen 34 beteg váltott a ciklosporin kezelésről takrolimuszra, míg csak 6 takrolimusz betegnek kellett alternatív terápia (Bechstein és munkatársai, Transplantation 2004; 77:1221).

Bél átültetés

Egyetlen centrumból származó publikált klinikai tapasztalatok a takrolimusz primer kezelésként való alkalmazásáról bél átültetés után azt mutatták, hogy a 155, takrolimuszt és prednizont kapó beteg (66 csak belel kapott, 75 belel és májat, és 25 több zsigeri szervet) biztosítás-statisztikai túlélése 75% volt 1 év elteltével, 54% volt 5 év elteltével, és 42% volt 10 év elteltével. A korai években a takrolimusz kezdő per os dózisa napi 0,3 mg/ttkg volt. A 11 év alatt a növekvő tapasztalatokkal folyamatosan javultak az eredmények. A különböző innovációkról, azaz például az Epstein Barr (EBV) vírus és a CMV fertőzések korai kimutatását szolgáló technikákról, a csontvelő szaporításról, az interleukin-2 antagonisták daklizumab kiegészítő alkalmazásáról, az alacsonyabb takrolimusz dózisokról a 10-15 ng/ml szint megcélzásával, és legújabbban az allograftok besugárzásáról azt gondolják, hogy hozzájárultak az időben javuló eredményekhez ebben az indikációban (Abu-Elmagd és munkatársai, Ann. Surg. 2001; 234:404).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció

Embervizsgálatban kimutatták, hogy a takrolimusz a gyomor-béltraktus egész szakaszából felszívódik. A <(Fantázia) név> kapszula szájon át történő adását követően a takrolimusz a csúcskoncentrációját a vérben 1-3 órával a beadás után éri el (C_{max}). Egyes betegeknél egy hosszabb időszak alatt a takrolimusz felszívódása folyamatos volt, egy viszonylag lapos felszívódási görbét eredményezve. A takrolimusz átlagos per os biohasznosulása 20-25%.

A májátültetésen átesett betegek nagy részében napi 0,30 mg/ttkg per os adásával 3 napon belül érték el a <(Fantázia) név> .steady-state koncentrációját.

Egészséges önkénteseken kimutatták a <(Fantázia) név> 0,5 mg, <(Fantázia) név> 1 mg és a <(Fantázia) név> 5 mg kemény kapszulák biológiai egyenértékűségét, ha ekvivalens dózisokban adták be.

A takrolimusz abszorpciójának sebessége és mértéke nagyobb éhomi körülmények között. Étél jelenléte csökkenti a takrolimusz abszorpciójának sebességét és mértékét, amely hatás a legkifejezettebb nagy zsírtartalmú étel elfogyasztása után. A magas szénhidrát-tartalmú étel fogyasztásának kisebb a hatása.

Stabilizált májátültetésen átesett betegeknél a <(Fantázia) név> biológiai hasznosulása csökkent, ha a gyógyszer bevétele mérsékelt zsírtartalmú (a kalóriák 34%-a) étkezés után történt. Az AUC érték 27 %-kal, a C_{max} kb. 50 %-kal csökkent és a t_{max} (173 %) evidens módon a teljes vérben kitolódott. Stabil veseátültetésen átesett betegeknél végzett vizsgálatban, ahol a betegek a <(Fantázia) név> közvetlenül egy standard kontinentális reggeli után kapták, az orális biohasznosulás sokkal kevésbé kifejezett volt. Az AUC csökkenése (2-12%) és a C_{max} csökkenése (15-38%), valamint a t_{max} növekedés (38-80%) a teljes vérben nyilvánvaló volt.

Az epeürítés nem befolyásolta a <(Fantázia) név> felszívódásának mértékét.

Steady-state állapotban erős korreláció van az AUC és teljes vérben mért szintek között. A teljes vér koncentrációjának követése ezért jó becslést ad a szisztémás expozícióra.

Megoszlás és kiürülés

Emberen a takrolimusz szervezeten belüli sorsát kétfázisúnak írták le. A szisztémás keringésben a <(Fantázia) név> erősen kötődik az erythrocytákhoz, az alakos elem/plazma megoszlási arány kb. 20:1. A plazmában a takrolimusz igen erősen kötődik a plazmafehérjékhez (98,8 %<), főleg az albumin az α -1 savas glikoproteinekhez.

A takrolimusz jelentős mértékben megoszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított megoszlási térfogata (egészséges alanyokban) a steady state állapotban mintegy 1300 l. A teljes vér átlagos koncentrációja alapján ez az érték 47,6 l.

A takrolimusz lassan kiürülő anyag. Egészségeseken a teljes vér koncentrációja alapján számított teljes test clearance 2,25 l/h volt. Felnőtt máj-, ill. vesetransplantáció átesett betegeken ez az érték 4,1 l/h, 6,7 l/h, ill. 3,9 l/h volt. Májátültetésen átesett gyermekek teljes test clearance értéke mintegy kétszerese volt a májátültetésen átesett felnőttekének. Az olyan faktorok mint az alacsony haematocrit és fehérjeértékek, amelyek magasabb nem-kötött takrolimusz frakciót eredményeznek, továbbá a kortikoszteroidok által megemelt metabolizmus valószínűleg szerepet játszanak a transplantációt követően megfigyelt magasabb clearance kialakulásában.

A takrolimusz felezési ideje hosszú és jelentős egyéni különbségeket mutat. Egészséges alanyokon a teljes vérben mért felezési idő közelítően 43 óra, míg a felnőtt illetve gyermek májátültetésen átesett betegeken átlagban 12,4, ill. 11,7 órás felezési időt mértek ezzel szemben a veseátültetésen átesett felnőtteken ezt az értéket 15,6 órának mérték. A megnövelt clearance értékek hozzájárulnak a transzplantált betegeknél megfigyelt rövidebb felezési időnek.

Metabolizmus és biotranszformáció

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróom P450-3A4 révén. A takrolimusz jelentős mértékben a bélfalban is metabolizálódik. Több metabolitot azonosítottak, ezek közül egyről kimutatták, hogy *in vitro* a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak vagy csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben csak az egyik inaktív metabolit van jelen alacsony koncentrációban, ezért a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

Kiürülés

A C-takrolimusz intravénás és orális adását követően a radioaktivitás döntő része a széklettel távozott. Mintegy 2 % ürült ki a vizelettel. A kiürült radioaktivitásnak kevesebb, mint 1 % bizonyult változatlan anyagnak, bizonyítva, hogy a kiürülés előtt a takrolimusz gyakorlatilag teljes mértékben metabolizálódik: az elimináció fő útvonala az epe.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A vesék és a hasnyálmirigy az elsődlegesen érintett szervek patkányokban és babuin majmokban végzett toxicitási vizsgálatokban. Patkányokban a takrolimusznak toxikus hatása volt az idegrendszerre és a szemekre. Reverzibilis kardiotoxikus hatásokat figyeltek meg nyulakban, a takrolimusz intravénás adagolása után.

Patkányokban és nyulakban foetalis embriotoxikus hatásokat figyeltek meg, melyek azokra a dózisokra korlátozódtak, amelyek szignifikáns toxicitást okoztak anyaállatokban. Patkányokban a nőstények reprodukív funkciói, beleértve a szülést is, károsodtak a toxikus dózisoknál, és az utódoknál kisebb volt a születési súly, az életképesség és a növekedés.

A takrolimusz negatív hatása hím patkányoknál csökkent spermaszám és motilitás formájában mutatkozik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

[A tagállam tölti ki]

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa máj, vese vagy szív allograft recipienseiben.

Más immunszuppresszív gyógyszerekkel való kezelésre rezisztens allograft kilökődés kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A <(Fantázia) név>-kezelés megfelelően képzett és műszerezett személyzet által végzett gondos monitorozást igényel. Csak az immunszuppresszív terápiában és a szervátültetésen átesett betegek kezelésében jártas orvosok írhatják fel a gyógyszert, és változtathatják meg az immunszuppresszív terápiát.

Általános megfontolások

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagolás csupán csak irányelvnek tekinthető. A <(Fantázia) név> adagolását minden beteg esetében egyedileg kell beállítani, elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás vérszint monitorozás segítségével történő klinikai értékelése alapján (lásd az alábbiakban az ajánlott legalacsonyabb teljes vér koncentráció célértékeket). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunszuppresszív protokoll megváltoztatását.

A <(Fantázia) név> intravénásan és szájon át is adható. Általában az adagolást orálisan lehet kezdeni, és ha szükséges, a kapszula tartalmának vízben történő szuszpendálásával, nasogastricus szondán át is beadható.

A <(Fantázia) név>-kezelést igen gyakran alkalmazzák más immunszuppresszív szerekkel együtt a kezdeti posztoperatív periódusban. A <(Fantázia) név> adagja függ a választott immunszuppresszív protokolltól.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A koncentrátumot csak azután szabad intravénás infúzióhoz használni, ha előtte megfelelő hordozóval meghígítottuk (lásd a 6.6 pont).

A kezelés időtartama:

Az infúziós kezelésről át kell térni az orális kezelési módra, ahogy ezt a beteg állapota lehetővé teszi. Az infúziós terápiát nem szabad 7 napnál tovább folytatni.

Javasolt dózisok – Májátültetés

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – felnőttek

Az orális <(Fantázia) név>-terápiát napi 0,10-0,20 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este). A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követően kb. 12 óra múlva kell elkezdni.

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,01-0,05 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – gyermekek

A kezdő per os adag napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este).

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,05 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőttekben és gyermekekben

A <(Fantázia) név> adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására és ezáltal a <(Fantázia) név>-ra alapozott monoterápia alkalmazására. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A kilökődés terápiája – felnőttek és gyermekek

Megemelt <(Fantázia) név> adagok, a kiegészítő kortikoszteroid-kezelés, valamint rövid mono- vagy poliklonális ellenanyag-sorozatok beiktatása egyaránt használatos a kilökődési epizódok kezelésére.

Ha a toxicitás jelei tapasztalhatók (pl. egyértelmű mellékhatások – lásd 4.8 pont) szükségessé válhat a <(Fantázia) név> dózisának csökkentése.

A <(Fantázia) név>-kezelésre való átállást a primer immunszuppressziónál javasolt kezdő orális dózissal kell kezdeni.

A ciklosporin-kezelésről <(Fantázia) név>-ra történő átálláshoz szükséges információt lásd az alábbiakban, a „Dózismódosítás speciális betegcsoportokban” c. részben.

Javasolt dózisok – Veseátültetés

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – felnőttek

Az orális <(Fantázia) név>-terápiát napi 0,20–0,30 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este). A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül kell elkezdni.

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,05–0,10 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – gyermekek

A kezdő per os adag napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este).

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,075-0,100 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban, felnőttekben és gyermekekben

A <(Fantázia) név> adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására és ezáltal a <(Fantázia) név>-ra alapozott kettős terápia alkalmazására. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A kilökődés terápiája – felnőttek és gyermekek

Megemelt <(Fantázia) név> adagok, a kiegészítő kortikoszteroid-kezelés, valamint rövid mono- vagy poliklonális ellenanyag-sorozatok beiktatása egyaránt használatos a kilökődési epizódok kezelésére.

Ha a toxicitás jelei tapasztalhatók (pl. egyértelmű mellékhatások – lásd 4.8 pont) szükségessé válhat a <(Fantázia) név> dózisának csökkentése.

A <(Fantázia) név>-kezelésre való átállást a primer immunszuppressziónál javasolt kezdő orális dózissal kell kezdeni.

A ciklosporin-kezelésről <(Fantázia) név>-ra történő átálláshoz szükséges információt lásd az alábbiakban, a „Dózismódosítás speciális betegcsoportokban” c. részben.

Javasolt dózisok – Szívátültetés

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – felnőttek

A <(Fantázia) név> alkalmazható ellenanyag indukcióval együtt (lehetővé téve a <(Fantázia) név>-terápia késleltetett kezdését), vagy klinikailag stabil betegek esetén antitest indukció nélkül.

Az ellenanyag indukció után az orális <(Fantázia) név>-terápiát napi 0,075 mg/ttkg dózissal kell kezdeni, amit két részre osztva kell bevenni (pl. reggel és este). A beadást a műtét elvégzése után 5 napon belül kell megkezdeni, mielőtt a beteg klinikai állapota stabilizálódott. Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,01-0,02 mg/ttkg adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Egy alternatív adagolási rendről is jelent meg publikáció, mely szerint a takrolimuszt legkésőbb 12 órával a transzplantációt követően, per os adták. Ezt az adagolási módot olyan betegeknek tartották fenn, akiknek nem volt szervműködési zavara (pl. veseműködési zavar). Ebben az esetben a kezdő orális takrolimus adag napi 2-4 mg volt, melyet mikofenolát mofetillel és kortikoszteroidokkal, vagy szirolimusszal és kortikoszteroidokkal kombinálva adtak.

Transzplantációt követő kilökődés profilaxisa – gyermekek

A <(Fantázia) név>-ot ellenanyag indukcióval vagy anélkül használták gyermekeknél szívatültetések esetében.

Az ellenanyag indukció nélküli betegeknek, ha a <(Fantázia) név>-terápiát intravénásan indítják, akkor a javasolt kiindulási dózis napi 0,03-0,05 mg/ttkg, folyamatos, 24 órás infúzióban, azzal a céllal, hogy a takrolimusz teljes vér koncentrációja 15-25 ng/ml legyen. Mielőtt klinikai szempontból megvalósítható, a betegeket át kell állítani orális terápiára. Az orális terápia első dózisa napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit az intravénás terápia megszakítása után 8-12 órával el kell kezdeni. Az ellenanyag indukció után, ha a <(Fantázia) név> terápiát orálisan indítják, akkor a javasolt kiindulási dózis napi 0,10-0,30 mg/ttkg, két dózisban beadva (pl. reggel és este).

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőttekben és gyermekekben

A <(Fantázia) név> dózisát a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A kilökődés terápiája – felnőttek és gyermekek

Megemelt <(Fantázia) név> adagok, a kiegészítő kortikoszteroid-kezelés, valamint rövid mono- vagy poliklonális ellenanyag-sorozatokat beiktatása egyaránt használatos a kilökődési epizódok kezelésére.

A <(Fantázia) név>-ra átállított felnőtt betegekben napi 0,15 mg/ttkg kiindulási orális dózist két részletben kell beadni (pl. reggel és este).

A <(Fantázia) név>-ra átállított pediátriai betegeknek a napi 0,20 – 0,30 mg/ttkg kiindulási orális dózist két részletben kell beadni (pl. reggel és este).

A ciklosporin-kezelésről <(Fantázia) név>-ra történő átálláshoz szükséges információt lásd az alábbiakban, a „Dózismódosítás speciális betegcsoportokban” c. részben.

Javasolt dózisok – A kilökődés terápiája, más allograftok

Tüdő-, hasnyálmirigy- és béltranszplantált betegeknek a javasolt dózisok korlátozott számú prospektív klinikai vizsgálatból származó adatokon alapulnak. A <(Fantázia) név>-t kiindulási orális dózisa tüdőtranszplantált betegeknek napi 0,10-0,15 mg/ttkg, hasnyálmirigy-transzplantált betegeknek napi 0,2 mg/ttkg, béltranszplantált betegeknek pedig napi 0,3 mg/ttkg

Dózismódosítás speciális betegcsoportokban

Májkárosodásban szenvedő betegek

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a dózis csökkentése válhat szükségessé, hogy a vér maradvány (trough) szintjét a javasolt céltartományban tartsuk.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja, dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxikus hatása miatt azonban mégis szükséges a vesefunkciók gondos követése (így a rendszeres szérum kreatinin koncentráció-mérés, kreatinin clearance meghatározás, és az ürített vizelet mennyiségének folyamatos ellenőrzése).

Pediátriai betegek

A pediátriai betegeknek általában 1,5-2-szer nagyobb dózist kell használni, mint a felnőtt betegeknek, hogy elérjük a hasonló vérszintet.

Időskorúak

Nem áll rendelkezésre bizonyíték arra vonatkozóan, hogy időskorúaknál a <(Fantázia) név> dózisát módosítani kell.

Áttérés a ciklosporin kezelésről

Óvatosan kell eljárni, ha a betegeket ciklosporin alapú terápiáról <(Fantázia) név> alapú terápiára állítjuk át (lásd a 4.4 és 4.5 pont). A <(Fantázia) név> adását akkor kezdhethük el, ha számításba vettük a ciklosporin vérszintjét és a beteg klinikai állapotát. Magasabb ciklosporin vérszint esetén a <(Fantázia) név> terápia elkezdését késleltetni kell. A gyakorlatban a <(Fantázia) név> kezelést a ciklosporin adásának abbahagyása után 12-24 órával lehet elkezdeni. A ciklosporin vérszintjét az áttérést követően is monitorozni kell, mivel a <(Fantázia) név> megváltoztathatja a ciklosporin kiürülését.

Javasolt teljes vér maradvány (trough) célkoncentráció

Az adagolást elsősorban a kilökődés és a tolerálhatóság klinikai vizsgálata alapján, minden betegnél egyénileg kell beállítani.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a takrolimusz vérszintjének meghatározására, többek között egy félautomata mikrorészecske enzim-immunoassay (MEIA) módszer is. A szakirodalomban publikált koncentrációk és a klinikai gyakorlatban kapott egyedi értékek összehasonlítását körültekintéssel kell végezni, a mérési módszerekkel kapcsolatos ismereteket felhasználva. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a takrolimusz vérszintjének mérése leginkább immunoassay módszerrel történik.

A takrolimusz maradvány vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. Orális kezelés esetén a hatékony vérszint legalább 12 óráig, de mindenképpen a következő dózis bevételéig kimutatható kell legyen. A vérszintellenőrzés gyakoriságának klinikai igényeken kell alapulnia. A <(Fantázia) név> clearance-e alacsony, ezért néhány napig eltarthat, amíg a dózismódosítás a vérszintekben is megmutatkozik. Közvetlenül az átültetést követő korai szakaszban a maradvány vérszint ellenőrzése hetente kétszer ajánlott, majd a fenntartó kezelési szakaszban is javasolt a rendszeres monitorozás. A takrolimusz maradvány vérszintjének monitorozása dózismódosítások után, az immunszuppresszív kezelési séma változtatásakor, vagy olyan anyagok együttes adása esetén is szükséges, amelyek módosíthatják a takrolimusz teljes vérkoncentrációját (lásd a 4.5 pont).

A klinikai vizsgálati elemzés alapján feltételezhető, hogy a betegek többsége megfelelően kezelhető, ha a vér maradványszint 20 ng/ml alatt marad. A teljes vérszint értelmezésekor szem előtt kell tartani a betegek klinikai állapotát is.

A klinikai tapasztalatok szerint a takrolimusz vérszintje az átültetést követő korai szakaszban májtranszplantált betegeknél általában 5-20 ng/ml között volt, vese- és szívtranszplantált betegeknél pedig rendszerint 10-20 ng/ml között. Ezt követően, a fenntartó kezelés alatt a vérkoncentrációk rendszerint 5-15 ng/ml között mozognak máj-, vese- és szívtranszplantált betegeknél.

4.3 Ellenjavallatok

Túlérzékenység takrolimusszal vagy egyéb makrolidekkel szemben.

Bármelyik összetevővel szembeni túlérzékenység. <A tagállam implementálja - különös tekintettel a polioxietilén hidrogénezett ricinusolajra vagy szerkezetileg hasonló összetevőkre.>

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A poszttranszplantációs periódus elején a következő paraméterek rutinszerű figyelemmel kísérésének megkezdése: vérnyomás, EKG, neurológiai és szemészeti status, éhgyomri vércukorszint, elektrolitek (különösen a kálium), máj- és vesefunkciós vizsgálatok, haematológiai és véralvadási paraméterek, valamint plazma proteinek meghatározása szükséges. Amennyiben klinikailag is jelentős eltérés jelentkezne, meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés módosítását.

Az interakció kockázata miatt orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó vagy egyéb gyógynövény-készítmények alkalmazását kerülni kell a <(Fantázia) név> szedése során, mert ez a takrolimusz vérkoncentrációjának csökkenéséhez és a takrolimusz klinikai hatásának csökkenéséhez vezet (lásd 4.5 pont, Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók).

Mivel a takrolimusz vérszintje jelentős mértékben módosulhat hasmenéses epizódok alkalmával, a takrolimusz vérkoncentrációjának fokozott monitorozása ajánlott hasmenés esetén.

A ciklosporin és a takrolimus kombinált adását kerülni kell, és óvatosan kell eljárni, ha olyan betegnek adunk be takrolimust, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd a 4.2 és 4.5 pont).

Ritkán ventricularis vagy septalis hypertrophiát írtak le cardiomyopathia formájában. Ezek legtöbbje reverzibilis volt és olyan pediatriai betegeken fordult elő, akiknél a takrolimus vérszintje jóval magasabb volt az ajánlott maximumnál. A fenti klinikai kórállapotok kockázatát növelő egyéb tényezők: már fennálló szívbetegség, tartós kortikoszteroid kezelés, magas vérnyomás, vese- vagy májműködési rendellenesség, fertőző betegségek, túlzott folyadékbevitel és ödéma. Ennek megfelelően, a magas kockázati csoportba tartozó betegeket, elsősorban a gyermekeket, akik jelentős fokú immunosuppresszióban részesülnek echo- és elektrokardiográfiás módszerrel monitorozni kell az átültetés előtt és után, (pl.előtte 3 és utána 9-12 hónappal). Amennyiben rendellenesség lépne fel, a <(Fantázia) név> dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni más immunosuppresszív szerrel történő kezelésre való áttérést. A takrolimus megnyújthatja a QT-intervallumot, bár ezideig nincs alapos bizonyíték arra, hogy torsades de pointes-t okozna. Óvatosság szükséges olyan betegek esetén, akiknél veleszületett hosszú QT-szindrómát diagnosztizáltak, vagy gyanítható, hogy ez fennáll.

A <(Fantázia) név> kezelt betegeknél leírták, hogy EBV-hez kapcsolódó limfoproliferatív rendellenességek fejlődtek ki náluk. A <(Fantázia) név> terápiára átváltott betegek nem kaphatnak egyidejűleg anti-limfocita kezelést. Nagyon fiatal (két évnél fiatalabb), EBV-VCA szeronegatív gyerekeknél leírták, hogy megnőtt a veszélye a limfoproliferatív rendellenességek kifejlődésének. Ezért ebben a betegcsoportban az EBV-VCA szerológiát tisztázni kell, mielőtt elkezdjük a <(Fantázia) név> kezelést. A kezelés során gondos EBV-PCR ellenőrzése javasolt. A pozitív EBV-PCR hónapokig eltarthat, és önmagában nem jelzi a limfoproliferatív betegségeket és a limfómát.

Hasonlóan más immunosuppresszív szerekhez, a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális veszélye miatt a napfénnel és UV-fénnyel történő expozíciót, védőruha viselésével, magas fényvédő faktorú krém használatával korlátozni kell.

Ugyanúgy, mint más immunosuppresszív vegyületek esetében, a másodlagos rák veszélye nem ismert (lásd a 4.8 pont).

Ha véletlenül artériásan vagy perivazálisan adják be, akkor a feloldott <(Fantázia) név> 5 mg/ml koncentrátnak oldatos infúzióhoz izgató hatást fejthet ki az injekció beadás helyén.

[A a tagállam implementálja]

<A <(Fantázia) név> 5 mg/ml koncentrátnak oldatos infúzióhoz polioxietilén hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, amely a beszámolók szerint anafilaxiás reakciót okozhat. Ezért körültekintéssel kell eljárni olyan betegeknél, akik korábban már kaptak intravénás injekció vagy infúzió formájában polioxietilén hidrogénezett ricinusolaj származékot tartalmazó készítményt, valamint olyanoknál, akik allergiás hajlammal rendelkeznek. Az anafilaxiás reakció veszélye csökkenthető, ha az elkészített <(Fantázia) név> 5 mg/ml oldatos infúziót lassú infúzióban adjuk be, vagy beadás előtt antihisztamint adunk.

A <(Fantázia) név> 5 mg/ml koncentrátnak oldatos infúzióhoz etanol tartalmát (638 mg/ml) figyelembe kell venni.>

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatások

A szisztémásan hozzáférhető takrolimust a hepatikus CYP3A4 metabolizálja. Arra is van bizonyíték, hogy a bél falban is lejátszódik CYP3A4-es gastrointestinalis metabolizmus. Olyan gyógyszerkészítmények vagy gyógynövények egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimus metabolizmusát, ezzel növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimus vérszintjét. Ezért ajánlott a takrolimus vérszintjének követése, ha egyidejűleg olyan anyagokat adunk be, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmust, és megfelelő módon be kell állítani a takrolimus dózisát, hogy hasonló takrolimus expozíciót tartsunk fenn (lásd a 4.2 és 4.4 pont).

A metabolizmus inhibitorai

Az alábbi anyagokról mutatták ki klinikailag, hogy növelik a takrolimusz vérszintjét:

Erős kölcsönhatást figyeltek meg gombaellenes szerekkel, azaz például a ketokonazzal, a flukonazzal, az itraconazzal és a vorikonazzal, az eritromicin makrolid antibiotikummal vagy HIV proteáz inhibitorokkal (például a ritonavirrel). Ezeknek az anyagoknak az egyidejű használata alacsonyabb takrolimusz dózisok alkalmazását követeli meg majdnem az összes betegnél.

Gyengébb kölcsönhatásokat figyeltek meg klotrimazzal, klaritromicinnel, jozamicinnel, nifedipinnel, nikardipinnel, diltiazemmel, verapamillal, danazzal, etinilösztadiollal, omeprazzal és nefazodonnal.

In vitro az alábbi anyagokról mutatták ki, hogy a takrolimusz metabolizmus potenciális inhibitorai: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoxifen, (triacetil)-oleandomicin.

A grapefruitléről leírták, hogy növeli a takrolimusz vérszintjét, ezért kerülni kell.

A metabolizmus induktorai

Klinikailag a következő szerekről mutatták ki, hogy csökkentik a takrolimusz vérszintjét:

Erős kölcsönhatást figyeltek meg rifampicinnel, fenitoinnal vagy *Hypericum perforatum*mal, melyeknél majdnem minden betegben meg kell emelni a takrolimusz dózisokat. Klinikailag jelentős kölcsönhatásokat figyeltek fenobarbitállal is. A kortikoszteroidok fenntartó dózisairól is kimutatták, hogy csökkentik a takrolimusz vérszintjét.

Az akut kilökődés kezelésére beadott magas prednizolon vagy metilprednizolon dózisok növelhetik, vagy csökkenthetik a takrolimusz vérszintjét.

A karbamazepin, metamizol és izoniazid csökkentheti a takrolimusz koncentrációját.

A takrolimusz hatása más gyógyszerkészítmények metabolizmusára

A takrolimusz egy ismert CYP3A4 inhibitor; ezért a takrolimusz együttes alkalmazása olyan gyógyszerkészítményekkel, melyekről ismert, hogy a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezeknek a gyógyszerkészítményeknek a metabolizmusát.

A ciklosporin felezési ideje megnő, ha egyidejűleg takrolimuszt is adunk be. Emellett szinergista/additív nefrotoxikus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz egyidejű adása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan betegeknek adunk takrolimuszt, akik előzőleg ciklosporint kaptak (lásd a 4.2 és 4.4 pont).

Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.

Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroid-alapú fogamzásgátló szerek kiürülését, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, különösen óvatosan kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor.

Takrolimusz és sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló adatok alapján a sztatinok farmakokinetikája nagymértékben változatlan, ha takrolimusszal együtt adják őket.

Állatkísérletes adatok alapján a takrolimusz csökkentheti a pentobarbitál és az antipirin clearance-ét és megnövelheti felezési idejüket.

Más kölcsönhatások, melyek klinikailag káros hatásokat eredményeztek

A takrolimusz együttes alkalmazása más vesekárosító vagy neurotoxikus gyógyszerkészítményekkel (például aminoglikozidok, giráz gátlók, vankomicin, kotrimoxazol, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, ganciklovir vagy aciklovir) fokozhatja ezen mellékhatások erősségét.

Amfotericin B és ibuprofen takrolimusszal való egyidejű alkalmazását követően a vesekárosító hatás felerősödését figyelték meg.

Mivel a takrolimusz alkalmazása hyperkalaemiát eredményezhet vagy fokozhatja a már meglévő hyperkalaemiát, kerülni kell a fokozott kálium fogyasztást, illetve kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton).

Az immunszuppresszív szerek befolyásolhatják a vakcinációra adott választ, így lehet, hogy a takrolimusz kezelés idején beadott oltás kevésbé hatékony lesz. Kerülni kell az élő, attenuált mikroorganizmusokkal történő vakcinációt.

Fehérjekötődési szempontok

A takrolimusz erősen kötődik a plazmafehérjékhez. Figyelembe kell venni, hogy kialakulhatnak kölcsönhatások egyéb olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyekről ismert, hogy nagy affinitással kötődnek a plazmafehérjékhez (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők, orális antikoagulánsok vagy orális antidiabetikumok).

4.6 Terhesség és szoptatás

Humán vizsgálatok kimutatták, hogy a takrolimusz át tud jutni a placentán. A szervátültetési betegekből származó, korlátozott adatok nem mutatnak arra vonatkozó bizonyítékot, hogy más immunszuppresszív gyógyszerekhez viszonyítva megnő takrolimusz kezelés során megnő a káros hatások veszélye a terhesség lefolyására és kimenetelére vonatkoztatva. Ezideig nincs más jelentős epidemiológiai adat. Mivel a kezelésre szükség lehet, ezért terhes nőknél meg kell gondolni a takrolimuszt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az érzékelhető előnyök kompenzálják a magzatra gyakorolt veszélyt. Az *in utero* expozíció esetében ajánlott az újszülött megfigyelése a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) káros hatásai miatt. Fennáll a kockázata a koraszülésnek (<37 hét), valamint az újszülött hyperkalaemiájának, amely viszont spontán normalizálódik.

Nyulakban és patkányokban kimutatták, hogy az anyára toxikus dózisban a takrolimusz teratogén (lásd az 5.3 pont). A takrolimusz patkányokban érinti a hímek termékenységet (lásd az 5.3 pont).

Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatása nem zárható ki, ezért a nőknek nem szabad szoptatniuk, miközben <(Fantázia) név> kapnak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem jelentős.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alapbetegség és az egyszerre alkalmazott több fajta gyógyszer miatt az immunszuppresszív szerek mellékhatásainak megállapítása gyakran nehéz.

Az alábbiakban részletezett mellékhatások nagy része reverzibilis, illetve az adag csökkentésével mérséklődik. Az *per os* kezeléssel kevesebb mellékhatás várható az intravénás kezeléshez képest. A mellékhatások felsorolása gyakoriságuk szerint csökkenő sorrendben a következő: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100, <1/10), nem gyakori (>1/1000, <1/100); ritka (>1/10 000, <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000), beleértve az izolált eseteket).

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Amint az más potens immunszuppresszív szerek esetében ismert, a takrolimuszt kapó betegeknél gyakran megnő a fertőzések (virális, bakteriális, gomba, protozon) veszélye. A már meglevő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind generalizált mind lokális fertőzések előfordulhatnak.

Jóindulatú, rosszindulatú és ismeretlen eredetű daganatok

Az immunszuppresszív terápiát kapó betegeknél megnő a rosszindulatú folyamatok kifejlődésének veszélye. A takrolimusz kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú, valamint rosszindulatú neoplazmákat, beleértve az EBV-hez kapcsolódó limfoproliferatív rendellenességeket és a rosszindulatú bőrelváltozásokat is.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

gyakori: anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, leukocytosis, a vörösvértestszám kóros eltérése

nem gyakori coagulopathiák, a normálértéktől eltérő véralvadási és vérzési idő, pancytopenia, neutropenia
 ritka: trombotikus trombocitopéniás purpura, hypoprothrombinaemia

Immunrendszeri rendellenességek

A takrolimuszt kapó betegeknél allergiás és anafilaktoid reakciókat figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Endokrin betegségek

ritka: hirsutizmus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

nagyon gyakori: hyperglykaemiás állapotok, diabetes mellitus, hyperkalaemia
 gyakori: hypomagnesaemia, hypophosphataemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, hyponatraemia, folyadék túlterhelés, hyperuricaemia, étvágycsökkenés, anorexia, metabolikus acidózis, hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, egyéb elektrolitzavarok
 nem gyakori: kiszáradás, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia, hypoglykaemia

Pszichés zavarok

nagyon gyakori: álmatlanság
 gyakori: szorongásos tünetek, zavarodottság és dezorientáció, depresszió, hangulati ingadozás, rémálmok, hallucináció, mentális zavarok
 nem gyakori: pszichózis

Idegrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: tremor, fejfájás
 gyakori: görcsrohamok, tudatzavarok, paresthesiák és dysaesthesiák, perifériás neuropátiák, szédülés, írásproblémák, idegrendszeri rendellenességek
 nem gyakori: kóma, központi idegrendszeri vérzések és cerebrovascularis történések, paralízis és parézis, encephalopathia, beszédzavar és a nyelvi kifejezés zavara, amnézia
 ritka: fokozott izomtónus
 nagyon ritka: myasthenia

Szembetegségek

gyakori: homályos látás, fotofóbia, szemrendellenességek
 nem gyakori: szürke hályog
 ritka: vakság

A fül és a labyrinthus betegségei

gyakori: fülcsengés
 nem gyakori: hypoacusis
 ritka: sensoroneuralis süketség
 nagyon ritka: halláskárosodás

Szívbetegségek

gyakori: ischaemiás koszorúérbetegségek, tachycardia
 nem gyakori: kamrai aritmiák és szív megállás, szívelégtelenség, kardiomiopátiák, kamrai hipertrófia, szupraventrikuláris aritmiák, palpitáció, kóros EKG leletek, a normálértéktől eltérő szívfrekvencia és pulzusszám
 ritka: perikardiális folyadékgyülem
 nagyon ritka: echokardiogram által kimutatott eltérés

Érrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: magas vérnyomás
 gyakori: vérzés, thromboembóliás és ischaemiás események, perifériás vaszkuláris rendellenességek, hypotonia

nem gyakori: infarktus, végtag mélyvénás trombózisa, sokk

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis rendellenességek

gyakori: dyspnoe, parenchymalis tüdőbetegségek, pleuralis folyadékgyülem, pharyngitis, köhögés, orrdugulás, orrnyálkahártya-gyulladás

nem gyakori: légzési problémák, légúti rendellenességek, asztma

ritka: akut respirációs distressz szindróma

Emésztőrendszeri betegségekGastrointestinalis

nagyon gyakori: hasmenés, hányinger

gyakori: gastrointestinalis gyulladásos állapotok, gastrointestinalis fekély és perforáció, gastrointestinalis vérzések, szájüreggyulladás és -fekély, ascites, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, felfúvódás és puffadás, laza széklet, gastrointestinalis emésztőrendszeri jelek és tünetek

nem gyakori: paralitikus ileusz, peritonitis, akut és krónikus hasnyálmirigygyulladás, a vér megnövekedett amilázszintje, gastrooesophagealis reflux betegség, késleltetett gyomorürülés

ritka: subileus, hasnyálmirigy pszeudociszta

Máj-, epebetegségek

gyakori: a normálistól eltérő májenzimszintek és májműködés, cholestasis és sárgaság, hepatocelluláris károsodás és hepatitis, cholangitis

ritka: a májartéria trombózisa, vénaelzáródásos májbetegség

nagyon ritka: májelégtelenség, epevezeték-szűkület

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

gyakori: pruritus, bőrkíütés, hajhullás, akne, fokozott izzadás

nem gyakori: dermatitis, fényérzékenység

ritka: toxikus epidermális nekrolízis (Lyell-szindróma)

nagyon ritka: Stevens–Johnson–szindróma

Vázizom és kötőszöveti rendellenességek

gyakori: ízületi fájdalom, izomgörcs, végtagfájdalom, hátfájás

nem gyakori: ízületi rendellenességek

Vese- és húgyúti betegségek

nagyon gyakori: vesekárosodás

gyakori: veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, oliguria, tubuláris nekrozis, toxikus nephropathia, vizeletürítési zavarok, húgyhólyag és húgycső tünetek

nem gyakori: anuria, hemolitikus urémiás szindróma

nagyon ritka: nephropathia, vérzéses cisztitisz

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei

nem gyakori: dysmenorrhoea és az uterus vérzése

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

gyakori: aszténiás állapotok, lázas betegségek, ödéma, fájdalom és diszkomfort, a vér emelkedett alkalikus foszfatáz szintje, súlygyarapodás, a hőmérséklet-érzékelés zavara

nem gyakori: többszervi elégtelenség, influenza-szerű betegség, fokozott érzékenység hidegre és melegre, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a vér laktát dehidrogenáz szintjének megnövekedése, testsúlycsökkenés

ritka: szomjúság, elesés, mellkasi szorító érzés, csökkent mozgékonyosság, fekély

nagyon ritka: a zsírszövet mennyiségének megnövekedése

Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos komplikációk
gyakori: primer graft diszfunkció

4.9 Túladagolás

A túladagolásról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Véletlenszerű túladagolást néhány esetben leírtak, a főbb tünetek: tremor, fejfájás, hányinger, hányás, fertőzések, urticaria, letargia, fokozott urea-nitrogén és creatinin-értékek, emelkedett aminoszterázszintek.

A <(Fantázia) név>-nak specifikus antidótuma nincs, túladagolás esetén általános szupportív módszereket és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A nagy molekulatömeg, rossz vízdékonyság, az igen erős vörösvértest- és proteinkötődés miatt várhatóan, a takrolimus nem dializálható. Egyes betegeknél, akiknek a plazmakoncentrációja igen magas volt, a haemofiltráció és a diafiltráció hatásosan csökkentette a toxikus tüneteket. 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: Makrolid immunszuppresszáns, ATC kód: L04A A05

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Úgy tűnik, hogy molekuláris szinten a takrolimus úgy fejt ki hatását, hogy kötődik az FKBP12 nevű cytosol fehérjéhez és ez felelős a hatóanyag intracelluláris felhalmozódásáért. Az FKBP12 - takrolimus komplex specifikusan és kompetitív módon kötődik kalcineurinhoz és gátolja azt, amely a T-sejtekben a jelátvitel Ca-függő gátlását eredményezi, meggátolva így a lymphokin gének egyes szakaszainak átírását.

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

A takrolimus elsősorban a kilöködési folyamatokért leginkább felelős cytotoxicus lymphocyták képzését gátolja. A takrolimus elnyomja a T-sejt aktivációt és a T-helper sejt függő B-sejt proliferációt, valamint a lymphokinek (pl. interleukin 2, 3 és γ -interferon) képzését, és az interleukin-2 receptor expresszióját.

Más publikált primer szervátültetés adataiból származó eredmények

A <(Fantázia) név>, mint primer immunszuppresszív gyógyszerkészítmény elfogadott kezeléssé fejlődött hasnyálmirigy-, tüdő- és bélátültetések után. Korábbi publikált vizsgálatokban a takrolimust körülbelül 175 tüdőátültetésen, 475 hasnyálmirigy-átültetésen és 630 bélátültetésen átesett betegben vizsgálták primer immunszuppresszánsként. Összességében ezekben a publikált vizsgálatokban a takrolimus biztonsági profilja hasonlóan tűnik ahhoz, amit a nagy vizsgálatokban leírtak, amelyekben a takrolimust primer kezelésként alkalmazták a vese-, máj-, és szívátültetésben. A legnagyobb vizsgálatok hatékonysági eredményeit az alábbiakban foglaljuk össze.

Tüdő átültetés

Egy friss multicentrikus vizsgálat ideiglenes elemzésében 110 beteget tárgyaltak meg, akik 1:1 arányban randomizálva kaptak takrolimust vagy ciklosporint. A takrolimust folyamatos intravénás infúzió formájában kezdték napi 0,01 – 0,03 mg/ttkg, és per os napi 0,05 – 0,3 mg/ttkg dózisban adták be. Az átültetés utáni első évben közölték, hogy takrolimusnál az akut kilöködési epizódok előfordulási gyakorisága a ciklosporinhoz viszonyítva kisebb (11,5% vs. 22,6%), és a krónikus kilöködéseknek, a bronchiolitikus obliterans szindrómának alacsonyabb az előfordulási gyakorisága (2,86% vs. 8,57%). A betegek egyéves túlélési aránya 80,8% volt a takrolimus, és 83% volt a ciklosporin csoportban (Trede és munkatársai, 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Egy másik randomizált vizsgálatban 66 beteg kapott takrolimust és 67 beteg kapott ciklosporint. A takrolimus folyamatos intravénás infúzióval indult napi 0,025 mg/ttkg dózisban, az orális takrolimust napi 0,15 mg/ttkg dózisban adták be, majd a dózist úgy állították be, hogy elérjék a 10-20

ng/ml szintet. A betegek egyéves túlélési aránya 83% volt a takrolimus csoportban és 71% volt a ciklosporin csoportban, a két éves túlélési arány 76%, illetve 66% volt. A 100 betegnapra számított akut kilökődési epizódok száma numerikusan kisebb volt a takrolimus csoportban (0,85 epizód), mint a ciklosporin csoportban (1,09 epizód). A takrolimus csoportban a betegek 21,7%-ában fejlődött ki obliteratív bronchiolitis, míg a ciklosporin csoportban levő betegeknél az arány 38,0% volt ($p=0,025$). Szignifikánsan több ciklosporinnal kezelt betegnek kellett takrolimuszra váltani, mint ahány takrolimusszal kezelt betegnek kellett ciklosporinra váltani ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan és mtsai., Ann. Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Egy további, két-centrumos vizsgálatban 26 beteget randomizáltak takrolimusz, míg 24 beteget randomizáltak ciklosporin csoportba. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzió formájában indult napi 0,05 mg/ttkg dózisban, a takrolimusz per os napi 0,1 – 0,3 mg/ttkg dózisban adták be, majd a dózist úgy állították be, hogy a 12-15 ng/ml szintet elérjék. A takrolimusz csoportban az egyéves túlélési arány 73,1% volt, a ciklosporin csoportban 79,2%. Hat hónapnál az akut kilökődéstől való mentesség nagyobb volt a takrolimusz csoportban (57,7% vs. 45,8%) és egy évvel a tüdő átültetés után (50% vs. 33,3%) (Treede és mtsai: J. Heart Lung Transplant 2001; 2:511).

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

Hasnyálmirigy átültetés

Egy multicentrikus vizsgálatban 205, szimultán hasnyálmirigy-vese átültetésen átesett beteget randomizáltak takrolimusz ($n=103$) vagy ciklosporin ($n=102$) csoportba. A takrolimusz protokoll szerinti kezdő per os dózisa napi 0,2 mg/ttkg volt, majd a dózist úgy állították be, hogy az 5. napra megcélazzák a 8-15 ng/ml szintet, és a 6. hónap után az 5-10 ng/ml szintet. 1 év után a hasnyálmirigy túlélése szignifikánsan jobb volt takrolimusszal: 91,3% vs. 74,5% ciklosporinnal ($p<0,0005$), míg a vese átültetés túlélése hasonló volt mindkét csoportban. Összesen 34 beteg váltott a ciklosporin kezelésről takrolimuszra, míg csak 6 takrolimusz betegnek kellett alternatív terápia (Bechstein és munkatársai, Transplantation 2004; 77:1221).

Bél átültetés

Egyetlen centrumból származó publikált klinikai tapasztalatok a takrolimusz primer kezelésként való alkalmazásáról bél átültetés után azt mutatták, hogy a 155, takrolimusz és prednizont kapó beteg (66 csak belet kapott, 75 belet és májat, és 25 több zsigeri szervet) biztosítás-statisztikai túlélése 75% volt 1 év elteltével, 54% volt 5 év elteltével, és 42% volt 10 év elteltével. A korai években a takrolimusz kezdő per os dózisa napi 0,3 mg/ttkg volt. A 11 év alatt a növekvő tapasztalatokkal folyamatosan javultak az eredmények. A különböző innovációkról, azaz például az Epstein Barr (EBV) vírus és a CMV fertőzések korai kimutatását szolgáló technikákról, a csontvelő szaporításról, az interleukin-2 antagonisták alkalmazásáról, az alacsonyabb takrolimusz dózisokról a 10-15 ng/ml szint megcélzásával, és legújabban az allograftok besugárzásáról azt gondolják, hogy hozzájárultak az időben javuló eredményekhez ebben az indikációban (Abu-Elmagd és munkatársai, Ann. Surg. 2001; 234:404).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció

Embervizsgálatban kimutatták, hogy a takrolimusz a gyomor-béltraktus egész szakaszából felszívódik. A <(Fantázia) név> kapszula szájon át történő adását követően a takrolimusz a csúcskoncentrációját a vérben 1-3 órával a beadás után éri el (C_{max}). Egyes betegeknél egy hosszabb időszak alatt a takrolimusz felszívódása folyamatos volt, egy viszonylag lapos felszívódási görbét eredményezve. A takrolimusz átlagos per os biohasznosulása 20-25%.

A májátültetésen átesett betegek nagy részében napi 0,30 mg/ttkg per os adásával 3 napon belül érték el a <(Fantázia) név> .steady-state koncentrációját.

Egészséges önkénteseken kimutatták a <(Fantázia) név> 0,5 mg, <(Fantázia) név> 1 mg és a <(Fantázia) név> 5 mg kemény kapszulák biológiai egyenértékűségét, ha ekvivalens dózisokban adták be.

A takrolimusz abszorpciójának sebessége és mértéke nagyobb éhomi körülmények között. Étél jelenléte csökkenti a takrolimusz abszorpciójának sebességét és mértékét, amely hatás a

legkifejezettebb nagy zsírtartalmú étel elfogyasztása után. A magas szénhidráttartalmú étel fogyasztásának kisebb a hatása.

Stabilizált májátültetési betegekben a <(Fantázia) név> biológiai hasznosulása csökkent, ha a gyógyszer bevétele mérsékelt zsírtartalmú (a kalóriák 34%-a) étkezés után történt. Az AUC érték 27 %-kal, a C_{max} kb. 50 %-kal csökkent és a t_{max} (173 %) evidens módon a teljes vérben kitolódott. Stabil veseátültetési betegekkel végzett vizsgálatban, ahol a betegek a <(Fantázia) név> közvetlenül egy standard kontinentális reggeli után kapták, az orális biohasznosulás sokkal kevésbé kifejezett volt. Az AUC csökkenése (2-12%) és a C_{max} csökkenése (15-38%), valamint a t_{max} növekedés (38-80%) a teljes vérben nyilvánvaló volt.

Az epeürítés nem befolyásolta a <(Fantázia) név> felszívódásának mértékét.

Steady-state állapotban erős korreláció van az AUC és teljes vérben mért szintek között. A teljes vér koncentrációjának követése ezért jó becslést ad a szisztémás expozícióra.

Megoszlás és kiürülés

Emberen a takrolimusz szervezetben belüli sorsát kétfázisúnak írták le. A szisztémás keringésben a <(Fantázia) név> erősen kötődik az erythrocytákhoz, az alakos elem/plazma megoszlási arány kb. 20:1. A plasmában a takrolimusz igen erősen kötődik a plazmafehérjékhez (98,8 %<), főleg az albumin az α -1 savas glikoproteinekhez.

A takrolimusz jelentős mértékben megoszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított megoszlási térfogata (egészséges alanyokban) a steady state állapotban mintegy 1300 l. A teljes vér átlagos koncentrációja alapján ez az érték 47,6 l.

A takrolimusz lassan kiürülő anyag. Egészségeseken a teljes vér koncentrációja alapján számított teljes test clearance 2,25 l/h volt. Felnőtt máj-, ill. vesetransplantáción átesett betegekben ez az érték 4,1 l/h, 6,7 l/h, ill. 3,9 l/h volt. Májátültetésen átesett gyermekek teljes test clearance értéke mintegy kétszerese volt a májátültetésen átesett felnőttekének. Az olyan faktorok mint az alacsony haematocrit és fehérjeértékek, amelyek magasabb nem-kötött takrolimusz frakciót eredményeznek, továbbá a kortikoszteroidok által megemelt metabolizmus valószínűleg szerepet játszanak a transplantációt követően megfigyelt magasabb clearance kialakulásában.

A takrolimusz felezési ideje hosszú és jelentős egyéni különbségeket mutat. Egészséges alanyokon a teljes vérben mért felezési idő közelítően 43 óra, míg a felnőtt illetve gyermek májátültetési betegekben átlagban 12,4, ill. 11,7 órás felezési időt mértek ezzel szemben a veseátültetésen átesett felnőtteken ezt az értéket 15,6 órának mérték. A megnövelt clearance értékek hozzájárulnak a transzplantált betegekben megfigyelt rövidebb felezési időnek.

Metabolizmus és biotranszformáció

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450-3A4 révén. A takrolimusz jelentős mértékben a bél falban is metabolizálódik. Több metabolitot azonosítottak, ezek közül egyről kimutatták, hogy *in vitro* a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak vagy csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben csak az egyik inaktív metabolit van jelen alacsony koncentrációban, ezért a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

Kiürülés

A C-takrolimusz intravénás és orális adását követően a radioaktivitás döntő része a széklettel távozott. Mintegy 2 % ürült ki a vizelettel. A kiürült radioaktivitásnak kevesebb, mint 1 % bizonyult változatlan anyagnak, bizonyítva, hogy a kiürülés előtt a takrolimusz gyakorlatilag teljes mértékben metabolizálódik: az elimináció fő útvonala az epe.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A vesék és a hasnyálmirigy az elsődlegesen érintett szervek patkányokban és babuin majmokban végzett toxicitási vizsgálatokban. Patkányokban a takrolimusznak toxikus hatása volt az idegrendszerre és a szemekre. Reverzibilis kardiotoxikus hatásokat figyeltek meg nyulakban, a takrolimusz intravénás adagolása után.

Patkányokban és nyulakban foetalis embriotoxikus hatásokat figyeltek meg, melyek azokra a dózisokra korlátozódtak, amelyek szignifikáns toxicitást okoztak anyaállatokban. Patkányokban a nőstények reprodukív funkciói, beleértve a szülést is, károsodtak a toxikus dózisoknál, és az utódoknál kisebb volt a születési súly, az életképesség és a növekedés. A takrolimusz negatív hatása hím patkányoknál csökkent spermaszám és motilitás formájában mutatkozik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

[A tagállam tölti ki]

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

0,5 mg-OS KAPSZULA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 0,5 mg kemény kapszula
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[A tagállam tölti ki]

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

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

[A tagállam tölti ki]

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

0,5 mg-OS KAPSZULA BUBORÉKFÓLIÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 0,5 mg kemény kapszula
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐTASAK - 0,5 mg-OS KAPSZULA

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

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 0,5 mg kemény kapszula

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Takrolimusz

Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 mg-OS KAPSZULA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 1 mg kemény kapszula
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[A tagállam tölti ki]

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

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

[A tagállam tölti ki]

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 mg-OS KAPSZULA BUBORÉKFÓLIÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 1 mg kemény kapszula
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐTASAK - 1 mg-OS KAPSZULA

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

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 1 mg kemény kapszula

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Takrolimusz

Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 mg-OS KAPSZULA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg kemény kapszula
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[A tagállam tölti ki]

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

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

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

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

[A tagállam tölti ki]

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

5 mg-OS KAPSZULA BUBORÉKFÓLIÁJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg kemény kapszula
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

VÉDŐTASAK 5 mg-OS KAPSZULA

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

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg kemény kapszula

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Takrolimusz

Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 5 mg/ml KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[A tagállam tölti ki]

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

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

Intravénás alkalmazásra.
[Az alkalmazás módját a tagállam tölti ki]
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}
Hígítás után: [A tagállam tölti ki]

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

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

[A tagállam tölti ki]

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA – 5 mg/ml KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ

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

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

[Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki]

Takrolimusz

Intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

[A tagállam tölti ki]

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 0,5 mg kemény kapszula

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 1 mg kemény kapszula

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg kemény kapszula

[Lásd I. sz. Melléklet – A tagállam tölti ki]

takrolimusz

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az <(Fantázia) név> és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az <(Fantázia) név> szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az <(Fantázia) név>-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az <(Fantázia) név>-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ <(FANTÁZIA) NÉV> ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A <(Fantázia) név> az immunszuppresszív gyógyszerek csoportjába tartozik. Szervátültetés (például vese, máj, szív) után az immunrendszer megpróbálja kilökní az új szervet. A <(Fantázia) név>-t arra használják, hogy szabályozza az immunrendszert, és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

A <(Fantázia) név>-et gyakran más olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek ugyancsak csökkentik az immunrendszer működését.

A <(Fantázia) név> akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese szív vagy más szerv kilökődése megindult, illetve ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek hatástalannak bizonyultak az immunrendszer átültetést követő szabályozásában.

2. TUDNIVALÓK AZ <(FANTÁZIA) NÉV> SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az <(Fantázia) név>-et

- Ha allergiás (túlérzékeny) a takrolimuszra vagy a <(Fantázia) név> bármely egyéb összetevőjére.
- Ha allergiás (túlérzékeny) a makrolid antibiotikumok alcsoportjába tartozó bármely antibiotikumra.

Az <(Fantázia) név> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- A <(Fantázia) név>-ot minden nap kell szednie, mindaddig, amíg immunszuppresszióra van szüksége, hogy megakadályozza átültetett szerve kilökődését. Orvosával rendszeres kapcsolatot kell tartania.

- Mialatt Ön szedi az <(Fantázia) név>-t, kezelőorvosa időnként elvégeztethet bizonyos vizsgálatokat (beleértve a vér-, és vizeletvizsgálatot, a szív működését ellenőrző vizsgálatot, látás- és neurológiai vizsgálatokat). Ezek rutin vizsgálatok és segítik kezelőorvosát abban, hogy a <(Fantázia) név>-ból az Ön számára legmegfelelőbb adagot határozza meg.
- Kérjük, kerülje a gyógynövény-készítmények, így pl. orbáncfű (*Hypericum perforatum*) szedését, mert befolyásolhatják a <(Fantázia) név> hatékonyságát és dózisát, melyre szüksége van. Ha kétségei vannak valamely gyógynövény-készítmény szedésével kapcsolatban, kérjük, kérdezze meg előtte orvosát.
- Ha önnek bármilyen problémája van a májával, vagy olyan betegsége volt, amely érinthette a máját, mondja el ezt az orvosának, mivel ez befolyásolhatja az Önnek adott <(Fantázia) név> dózisát.
- Ha egy napnál hosszabb ideig hasmenése van, kérjük, keresse fel orvosát, mert szükség lehet a <(Fantázia) név> dózisának módosítására.
- Mivel az immunszuppresszív terápiánál megvan a veszélye a rosszindulatú bőrelváltozásoknak, ezért Önnek megfelelő védőruhát kell hordania, és magas faktorú napvédő krémet kell használnia, hogy korlátozza a napfénnel és UV fénnyel való érintkezést.
- Ha bármilyen oltásra van szüksége, akkor előtte erről tájékoztassa orvosát. Orvosa meg fogja mondani, ebben az esetben mi a legjobb, amit tehet.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazás befolyásolhatja a vérben lévő <(Fantázia) név> mennyiségét, illetve a <(Fantázia) név> is befolyásolhatja más gyógyszerek vérszintjét, ami miatt a <(Fantázia) név> dózisát esetleg növelni vagy csökkenteni kell. Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg orvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- különböző fertőzések kezelésére használt gombaellenes gyógyszereket és antibiotikumot, különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumokat, ilyen például a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol, a vorikonazol, a klotrimazol, az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin, és rifampicin
- HIV vírusellenes szer (proteázgátlók), például ritonavir
- a fekélygátló omeprazol
- hormonkezelésre kapott etinilösztadiol (például az orális fogamzásgátló tabletta) vagy danazol
- a magasvérnyomás-betegség kezelésére használatos gyógyszerek, mint nifedipin, nikardipin, diltiazem és verapamil
- „sztatinok”-ként ismert gyógyszerek, melyeket a megemelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére használnak
- fenobarbitál és fenitoin tartalmú epilepszia elleni gyógyszerek
- prednizolon és metilprednizolon kortikoszteroidok
- az antidepresszáns nefazodon
- orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

A <(Fantázia) név>-ot nem szabad ciklosporinnal együtt szedni.

Kezelőorvosát arról is feltétlenül tájékoztatnia kell, ha a <(Fantázia) név>-al egyidőben bármilyen káliumpótlót, vagy káliummegtartó vizelethajtót (például amiloridot, triamterént, vagy spironolaktont), bizonyos fájdalomcsillapítókat (ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, például ibuprofén), véralvadásgátlót vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszert szed.

Az ibuprofén, az amfotericin B és a vírusellenes szerek (például aciklovir) súlyosbíthatják a vese- vagy idegrendszeri problémákat, ha <(Fantázia) név> együtt szedik őket.

Az <(Fantázia) név> egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A <(Fantázia) név>-ot általában üres gyomorra kell bevenni, vagy legalább 1 órával étkezés előtt, vagy 2-3 órával utána. Ne egyen grapefruitot és ne igyon grapefruitlevet sem, amíg <(Fantázia) név>-ot szed.

Terhesség és szoptatás

Ha teherbe kíván esni, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt bevesz bármilyen gyógyszert.

A <(Fantázia) név> az anyatejbe kiválasztódik. Ezért amíg a <(Fantázia) név>-ot kapja, nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Ne vezessen autót, vagy ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet, ha szédül, vagy álmosnak érzi magát, vagy látási zavarai vannak a <(Fantázia) név> bevétele után. Ezeket a hatásokat a leggyakrabban akkor lehet megfigyelni, amikor a <(Fantázia) név>-ot alkoholfogyasztás mellett szedik.

3. HOGYAN KELL SZEDNI <(FANTÁZIA) NÉV>-ET?

A <(Fantázia) név>-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kiindulási adagot az orvos az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Közvetlenül a transzplantáció után alkalmazott kiindulási adagok általában a

napi 0,075 – 0,30 mg/testtömeg-kilogramm

tartományban vannak, az átültetett szervtől függően.

Az Ön adagja függ az Ön általános egészségi állapotától, és attól, hogy milyen más immunuszuppresszív gyógyszert szed. Orvosa rendszeresen fogja Önt vérvételre küldeni, hogy meghatározza a helyes dózist, és hogy időről időre beállítsa a dózist. Orvosa általában csökkenti az ön <(Fantázia) név> dózisát, ha állapota stabilizálódik. Orvosa pontosan meg fogja mondani, hány kapszulát kell bevenni, és milyen gyakran.

A <(Fantázia) név>-ot naponta kétszer kell bevenni, általában reggel és este. A kapszulákat egyben, egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne nyelje le a fóliában levő nedvességmegkötő anyagot.

Ha az előírtnál több <(Fantázia) név>-et vett be

Ha véletlenül túl sok <(Fantázia) név>-ot vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni az <(Fantázia) név>-et

Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására!

Ha elfelejtette bevenni a <(Fantázia) név> kapszulát, várjon a következő adag bevételéig és folytassa a korábbiak szerint a kapszulák szedését.

Ha idő előtt abbahagyja az <(Fantázia) név> zedését

Ha abbahagyja a <(Fantázia) név>-fal végzett kezelést, akkor ez fokozhatja az átültetett szerv kilökődésének veszélyét. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak nem orvosa javasolja.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a <(Fantázia) név> is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatásokat az alábbi kategóriák szerint soroljuk fel:

A nagyon gyakori mellékhatások tízből több mint egy betegnél fordulnak elő.

A gyakori mellékhatások tízből kevesebb mint egy, de százból több mint egy betegnél fordulnak elő.

A nem gyakori mellékhatások százból kevesebb mint egy, de ezerből több mint egy betegnél fordulnak elő.

A ritka mellékhatások ezerből kevesebb mint egy, de tízezerből több mint egy betegnél fordulnak elő.

A nagyon ritka mellékhatások tízezerből kevesebb mint egy betegnél fordulnak elő.

A <(Fantázia) név> csökkenti az Ön szervezetének védekezőképességét, hogy megakadályozza a beültetett szerv kilökődését. Ennek következtében az Ön szervezete már nem tud olyan jól küzdeni a fertőzések ellen, mint korábban. Ezért a szokásosnál hajlamosabb lesz a fertőzésekre, amíg a <(Fantázia) név>-ot szedi.

Leírtak súlyos mellékhatásokat, beleértve allergiás és anafilaxiás reakciókat. A <(Fantázia) név> kezelés után – az immunszuppresszió következtében – jóindulatú és rosszindulatú daganatok kialakulásáról számoltak be.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

gyakori:	a vörsejtek számának csökkenése (vérlemezzo, vörösvértest és fehérvérsejt), a fehérvérsejtszám növekedése, a vörösvértestszám változása
nem gyakori:	a vörsejtszám megváltozása, az összes vörsejtszám csökkenése
ritka:	vérörmögök okozta apró bevérzések a bőrbe

Anyagcsere és táplálkozási rendellenességek

nagyon gyakori:	a vércukorszint növekedése, cukorbetegség, a vér káliumtartalmának emelkedése
gyakori:	csökkent mennyiségű magnézium, foszfát, kálium, kalcium vagy nátrium a vérben, folyadék túlterhelés, a húgysav vagy a lipidek mennyiségének megnövekedése a vérben, étvágycsökkenés, a vér savasságának növekedése, vagy más változások a vér sótartalmában
nem gyakori:	kiszáradás, a fehérje vagy cukor mennyiségének csökkenése a vérben, a foszfát mennyiségének megnövekedése a vérben

Pszichiátriai rendellenességek

nagyon gyakori:	álmatlanság
gyakori:	szorongásos tünetek, zavarodottság és dezorientáció, depresszió, hangulati ingadozás, rémálmok, hallucináció, mentális zavarok

Idegrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori:	reszketés, fejfájás
gyakori:	görcsrohamok, tudatzavarok, bizsergő érzés és zsibbadás (néha fájdalmas) a kezekben és a lábakban, szédülés, írásproblémák, idegrendszeri rendellenességek
nem gyakori:	kóma, agyi vérzések, sztrók, bénulás, agyi rendellenesség, beszédzavar és a nyelvi kifejezés zavara, memóriazavarok
ritka:	fokozott izommerevség
nagyon ritka:	izomgyengeség

Szemészeti rendellenességek

gyakori:	homályos látás, fokozott fényérzékenység, szemészeti rendellenességek
nem gyakori:	szürke hályog
ritka:	vakság

A fül rendellenességei

gyakori:	fülcsengés
nem gyakori:	hallásromlás

ritka: sükettség

Szívrendellenességek

gyakori: csökkent véráramlás a szív ereiben, gyorsabb szívdobogás
nem gyakori: rendszertelen szívdobogás, a szívverés leállása, a szív csökkent teljesítménye, a szívizom rendellenessége, szívizom megnagyobbodás, erősebb szívverés, kóros EKG leletek, a normálértéktől eltérő szívfrekvencia és pulzusszám
ritka: folyadékgyülem a szív körül
nagyon ritka: echokardiogram által kimutatott eltérés

Érrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: magas vérnyomás
gyakori: vérzés, a vérerek részleges vagy teljes elzáródása, csökkent vérnyomás
nem gyakori: vérrög egy végtag vénájában, sokk

Légzőszervi rendellenességek

Gyakori: légszomj, a tüdőszövetek elváltozása, folyadékgyülem a tüdő körül, torokgyulladás, köhögés, influenza-szerű tünetek
nem gyakori: légzési nehézség, légúti rendellenességek, asztma
ritka: heveny nehézlégzés

Gastrointestinalis Emésztőrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: hasmenés, hányinger
gyakori: hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladások vagy fekélyek, gyomorvérzések, szájüreggyulladás és -fekély, folyadékgyülem a hasüregben, hányás, hasi fájdalmak, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, felfúvódás, laza széklet, gyomorpanaszok
nem gyakori: bélelzáródás, megnövekedett amilázenzim-szint a vérben, a gyomortartalom visszaáramlása a nyelőcsőbe, késleltetett gyomorürülés
ritka: cisztaképződés a hasnyálmirigyben

Máj- és eperendellenességek

gyakori: a normálistól eltérő májenzimszintek és májműködés, májműködési zavar okozta sárgaság, májszövet-károsodás és májgyulladás
ritka: véráramlási problémák a májban
nagyon ritka: májelégtelenség, epevezeték-szűkület

Bőrrendellenességek

gyakori: viszketés, bőrkiütés, hajhullás, akne, fokozott izzadás
nem gyakori: bőrgyulladás, napfény okozta égető érzés
ritka: egy súlyos betegség, amelyben a bőrön, a szájnyálkahártyán, a szem kötőhártyáján és a nemi szervek körül hólyagok képződnek, fokozott szőrösödés

Csont- és ízületi rendellenességek

gyakori: ízületi, végtag- vagy hátfájdalom, izomgörcsök
nem gyakori: ízületi rendellenességek

Vese-, húgyuti- és ivarszervi rendellenességek

nagyon gyakori: vesekárosodás
gyakori: elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, csökkent vagy fájdalmas vizeletürítés
nem gyakori: vizeleti képtelenség, fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés
nagyon ritka: véres vizelettel járó fájdalmas vizeletürítés

Az egész testet érintő rendellenességek

gyakori:	általános gyengeség, láz, folyadékgyülem a testben, fájdalom és kellemetlenség-érzés, az alkalikus foszfatáz enzim szintjének megnövekedése a vérben, súlygyarapodás, a hőmérséklet-érzékelés zavara
nem gyakori:	néhány szerv elégtelen működése, influenza-szerű betegség, fokozott érzékenység hidegre és melegre, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a laktát dehidrogenáz enzim szintjének megnövekedése a vérben, testsúlycsökkenés
ritka:	szomjúság, elesés, mellkasi szorító érzés, csökkent mozgékonyosság, fekély
nagyon ritka:	a zsírszövet mennyiségének megnövekedése

Az átültetett szerv rendellenességei

gyakori:	az átültetett szerv nem kielégítő működése
----------	--

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ <(FANTÁZIA) NÉV>-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő ({lejárati idő rövidítése} *[A tagállam tölti ki]*) után ne szedje az <(Fantázia) név> -et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

[A tagállam tölti ki]

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az <(Fantázia) név>

[A tagállam tölti ki]

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

Ez a gyógyszerkészítmény az EGT tagállamaiban következő néven lett engedélyezve:

Prograf:

Ausztria, Ciprus, Cseh Köztársaság, Dánia, Németország, Görögország, Spanyolország, Finnország, Franciaország, Magyarország, Írország, Olaszország, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Szlovákia, Szlovénia, Svédország, Egyesült Királyság.

Prograft:

Belgium, Luxembourg, Hollandia.

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Prograf és kapcsolódó nevek (lásd I sz. Melléklet) 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
[Lásd I. sz. Melléklet – A tagállam tölti ki]
Takrolimusz

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

3. Milyen típusú gyógyszer az <(Fantázia) név> és milyen betegségek esetén alkalmazható?
4. Tudnivalók az <(Fantázia) név> alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az <(Fantázia) név>-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az <(Fantázia) név>-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ <(FANTÁZIA) NÉV> ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A <(Fantázia) név> az immunszuppresszív gyógyszerek csoportjába tartozik. Szervátültetés (például vese, máj, szív) után az immunrendszer megpróbálja kilökní az új szervet. A <(Fantázia) név>-t arra használják, hogy szabályozza az immunrendszert, és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

A <(Fantázia) név>-et gyakran más olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek ugyancsak csökkentik az immunrendszer működését.

A <(Fantázia) név> akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese szív vagy más szerv kilöködése megindult, illetve ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek hatástalannak bizonyultak az immunrendszer átültetést követő szabályozásában.

2. TUDNIVALÓK AZ <(FANTÁZIA) NÉV> ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza az <(Fantázia) név>-et

- Ha allergiás (túlérzékeny) a takrolimuszra vagy a makrolid antibiotikumok alcsoportjába tartozó bármely antibiotikumra.
- Ha allergiás (túlérzékeny) bármely összetevőre < A tagállam implementálja, különös képpen a ricinusolajra vagy hasonló anyagokra.>

Az <(Fantázia) név> fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Mialatt Ön kapja az <(Fantázia) név>-t, kezelőorvosa időnként elvégeztethet bizonyos vizsgálatokat (beleértve a vér-, és vizeletvizsgálatot, a szív működését ellenőrző vizsgálatot, látás- és neurológiai vizsgálatokat). Ezek rutin vizsgálatok és segítik kezelőorvosát abban, hogy a <(Fantázia) név>-ból az Ön számára legmegfelelőbb adagot határozza meg.

- Kérjük, kerülje a gyógynövény-készítmények, így pl. orbáncfű (*Hypericum perforatum*) szedését, mert befolyásolhatják a <(Fantázia) név> hatékonyságát és dózisát, melyre szüksége van. Ha kétségei vannak valamely gyógynövény-készítmény szedésével kapcsolatban, kérjük, kérdezze meg előtte orvosát.
- Ha önnek bármilyen problémája van a májával, vagy olyan betegsége volt, amely érinthette a máját, mondja el ezt az orvosának, mivel ez befolyásolhatja az Önnek adott <(Fantázia) név> dózisát.
- Ha egy napnál hosszabb ideig hasmenése van, kérjük, keresse fel orvosát, mert szükség lehet a <(Fantázia) név> dózisának módosítására.
- Mivel az immunszuppresszív terápiánál megvan a veszélye a rosszindulatú bőrelváltozásoknak, ezért Önnek megfelelő védőruhát kell hordania, és magas faktorú napvédő krémet kell használnia, hogy korlátozza a napfénnel és UV fénnyel való érintkezést.
- Ha bármilyen oltásra van szüksége, akkor előtte erről tájékoztassa orvosát. Orvosa meg fogja mondani, ebben az esetben mi a legjobb, amit tehet.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Más gyógyszerekkel való együttes alkalmazás befolyásolhatja a vérben lévő <(Fantázia) név> mennyiségét, illetve a <(Fantázia) név> is befolyásolhatja más gyógyszerek vérszintjét, ami miatt a <(Fantázia) név> dózisát esetleg növelni vagy csökkenteni kell. Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg orvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- különböző fertőzések kezelésére használt gombaellenes gyógyszereket és antibiotikumot, különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumokat, ilyen például a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol, a vorikonazol, a klotrimazol, az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin, és rifampicin
- HIV vírusellenes szer (proteázgátlók), például ritonavir
- a fekélygátló omeprazol
- hormonkezelésre kapott etinilösztadiol (például az orális fogamzásgátló tabletta) vagy danazol
- a magasvérnyomás-betegség kezelésére használatos gyógyszerek, mint nifedipin, nikardipin, diltiazem és verapamil
- „sztatinok”-ként ismert gyógyszerek, melyeket a megemelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére használnak
- fenobarbitál és fenitoin tartalmú epilepszia elleni gyógyszerek
- prednizolon és metilprednizolon kortikoszteroidok
- az antidepresszáns nefazodon
- orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

A <(Fantázia) név>-ot nem szabad ciklosporinnal együtt szednihasználni.

Kezelőorvosát arról is feltétlenül tájékoztatnia kell, ha a <(Fantázia) név>-al egyidőben bármilyen káliumpótlót, vagy káliummegtartó vizelethajtót (például amiloridot, triamterént, vagy spironolaktont), bizonyos fájdalomcsillapítókat (ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, például ibuprofén), véralvadásgátlót vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszert szed.

Az ibuprofén, az amfotericin B és a vírusellenes szerek (például aciklovir) súlyosbíthatják a vese- vagy idegrendszeri problémákat, ha <(Fantázia) név> együtt szedik őket.

Az <(Fantázia) név> egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

Ne egyen grapefruitot és ne igyon grapefruitlevet sem, amíg <(Fantázia) név>-ot szed.

Terhesség és szoptatás

Ha teherbe kíván esni, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt bevesz bármilyen gyógyszert.

A <(Fantázia) név> az anyatejbe kiválasztódik. Ezért amíg a <(Fantázia) név>-ot kapja, nem szabad szoptatnia.

Fontos információk <(Fantázia) név> egyes összetevőiről

- A <(Fantázia) név> polioxietilén hidrogénezett ricinusolajat is tartalmaz, ami néhány betegben túlérzékenységi reakciót okozhat. Ha korábban Önnek már voltak ilyen problémái, közölje azt orvosával.
- A <(Fantázia) név> alkoholtartalmát (638 mg/ml) figyelembe kell venni.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI <(FANTÁZIA) NÉV>-ET?

Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kiindulási adagot az orvos az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Közvetlenül a transzplantáció után alkalmazott kiindulási intravénás adagok általában a

napi 0,01 - 0,1 mg/testtömeg-kilogramm

tartományban vannak, az átültetett szervtől függően.

A <(Fantázia) név> csak hígítás után szabad intravénás infúzióhoz használni. A kezelést mindig 24 órás folyamatos, (és SOHASEM RÖVIDEBB) infúzió formájában kapja meg.

A <(Fantázia) név> enyhe irritációt okozhat, ha az infúzió nem közvetlenül a vénába történik.

A kezelés a <(Fantázia) név> nevű készítménnyel nem tarthat 7 napnál tovább. Helyette orvosa a <(Fantázia) név> kapszulát fogja rendelni.

Az Ön adagja függ az Ön általános egészségi állapotától, és attól, hogy milyen más immunszuppresszív gyógyszert szed. Orvosa rendszeresen fogja Önt vérvételre küldeni, hogy meghatározza a helyes dózist, és hogy időről időre beállítsa a dózist.

Ha az előírtnál több <(Fantázia) név>-et alkalmaztak

Ha a kellenél több <(Fantázia) név> kapott, akkor orvosa módosítja a következő dózist.

Ha idő előtt abbahagyja az <(Fantázia) név> alkalmazását

Ha abbahagyja a <(Fantázia) név>-fal végzett kezelést, akkor ez fokozhatja az átültetett szerv kilökődésének veszélyét. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak nem orvosa javasolja.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a <(Fantázia) név> is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatásokat az alábbi kategóriák szerint soroljuk fel:

A nagyon gyakori mellékhatások tízből több mint egy betegnél fordulnak elő.

A gyakori mellékhatások tízből kevesebb mint egy, de százból több mint egy betegnél fordulnak elő.

A nem gyakori mellékhatások százból kevesebb mint egy, de ezerből több mint egy betegnél fordulnak elő.

A ritka mellékhatások ezerből kevesebb mint egy, de tízezerből több mint egy betegnél fordulnak elő.

A nagyon ritka mellékhatások tízezerből kevesebb mint egy betegnél fordulnak elő.

A <(Fantázia) név> csökkenti az Ön szervezetének védekezőképességét, hogy megakadályozza a beültetett szerv kilökődését. Ennek következtében az Ön szervezete már nem tud olyan jól küzdeni a fertőzések ellen, mint korábban. Ezért a szokásosnál hajlamosabb lesz a fertőzésekre, amíg a <(Fantázia) név>-ot szedi.

Leírtak súlyos mellékhatásokat, beleértve allergiás és anafilaxiás reakciókat. A <(Fantázia) név> kezelés után – az immunszuppresszió következtében – jóindulatú és rosszindulatú daganatok kialakulásáról számoltak be.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

gyakori:	a vörsejtek számának csökkenése (vérlemezke, vörösvértest és fehérvérsejt), a fehérvérsejtszám növekedése, a vörösvértestszám változása
nem gyakori:	a véralvadás megváltozása, az összes vörsejtszám csökkenése
ritka:	vérrögök okozta apró bevérzések a bőrbe

Anyagcsere és táplálkozási rendellenességek

nagyon gyakori:	a vércukorszint növekedése, cukorbetegség, a vér káliumtartalmának emelkedése
gyakori:	csökkent mennyiségű magnézium, foszfát, kálium, kalcium vagy nátrium a vérben, folyadék túlterhelés, a húgysav vagy a lipidek mennyiségének megnövekedése a vérben, étvágycsökkenés, a vér savasságának növekedése, vagy más változások a vér sótartalmában
nem gyakori:	kiszáradás, a fehérje vagy cukor mennyiségének csökkenése a vérben, a foszfát mennyiségének megnövekedése a vérben

Pszichiátriai rendellenességek

nagyon gyakori:	álmatlanság
gyakori:	szorongásos tünetek, zavarodottság és dezorientáció, depresszió, hangulati ingadozás, rémálmok, hallucináció, mentális zavarok

Idegrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori:	reszketés, fejfájás
gyakori:	görcsrohamok, tudatzavarok, bizsergő érzés és zsibbadás (néha fájdalmas) a kezekben és a lábakban, szédülés, írásproblémák, idegrendszeri rendellenességek
nem gyakori:	kóma, agyi vérzések, sztrók, bénulás, agyi rendellenesség, beszédzavar és a nyelvi kifejezés zavara, memóriazavarok
ritka:	fokozott izommerevség
nagyon ritka:	izomgyengeség

Szemészeti rendellenességek

gyakori:	homályos látás, fokozott fényérzékenység, szemészeti rendellenességek
nem gyakori:	szürke hályog
ritka:	vakság

A fül rendellenességei

gyakori:	fülcsengés
nem gyakori:	hallásromlás
ritka:	süketség

Szívrendellenességek

gyakori:	csökkent véráramlás a szív ereiben, gyorsabb szívdobogás
nem gyakori:	rendszeretlen szívdobogás, a szívverés leállása, a szív csökkent teljesítménye, a szívizom rendellenessége, szívizom megnagyobbodás, erősebb szívverés, kóros EKG leletek, a normálértéktől eltérő szívfrekvencia és pulzusszám
ritka:	folyadékgyülem a szív körül
nagyon ritka:	echokardiogram által kimutatott eltérés

Érrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori:	magas vérnyomás
gyakori:	vérzés, a vérerek részleges vagy teljes elzáródása, csökkent vérnyomás

nem gyakori: vérrög egy végtag vénájában, sokk

Légzőszervi rendellenességek

Gyakori: légszomj, a tüdőszövetek elváltozása, folyadékgyülem a tüdő körül, torokgyulladás, köhögés, influenza-szerű tünetek

nem gyakori: légzési nehézség, légúti rendellenességek, asztma

ritka: heveny nehézlégzés

Gastrointestinalis Emésztőrendszeri rendellenességek

nagyon gyakori: hasmenés, hányinger

gyakori: hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladások vagy fekélyek, gyomorvérzések, szájüreggyulladás és -fekély, folyadékgyülem a hasüregben, hányás, hasi fájdalmak, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, felfúvódás, laza széklet, gyomorpanaszok

nem gyakori: bélelzáródás, megnövekedett amilázenzim-szint a vérben, a gyomortartalom visszaáramlása a nyelőcsőbe, késleltetett gyomorürülés

ritka: cisztaképződés a hasnyálmirigyben

Máj- és eperendellenességek

gyakori: a normálistól eltérő májenzimszintek és májműködés, májműködési zavar okozta sárgaság, májszövet-károsodás és májgyulladás

ritka: véráramlási problémák a májban

nagyon ritka: májelégtelenség, epevezeték-szűkület

Bőrrendellenességek

gyakori: viszketés, bőrkiütés, hajhullás, akne, fokozott izzadás

nem gyakori: bőrgyulladás, napfény okozta égető érzés

ritka: egy súlyos betegség, amelyben a bőrön, a szájnyálkahártyán, a szem kötőhártyáján és a nemi szervek körül hólyagok képződnek, fokozott szőrösödés

Csont- és ízületi rendellenességek

gyakori: ízületi, végtag- vagy hátfájdalom, izomgörcsök

nem gyakori: ízületi rendellenességek

Vese-, húgyuti- és ivarszervi rendellenességek

nagyon gyakori: vesekárosodás

gyakori: elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, csökkent vagy fájdalmas vizeletürítés

nem gyakori: vizeleti képtelenség, fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés

nagyon ritka: véres vizelettel járó fájdalmas vizeletürítés

Az egész testet érintő rendellenességek

gyakori: általános gyengeség, láz, folyadékgyülem a testben, fájdalom és kellemetlenség-érzés, az alkalikus foszfatáz enzim szintjének megnövekedése a vérben, súlygyarapodás, a hőmérséklet-érzékelés zavara

nem gyakori: néhány szerv elégtelen működése, influenza-szerű betegség, fokozott érzékenység hidegre és melege, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a laktát dehidrogenáz enzim szintjének megnövekedése a vérben, testsúlycsökkenés

ritka: szomjúság, elesés, mellkasi szorító érzés, csökkent mozgékonyág, fekély

nagyon ritka: a zsírszövet mennyiségének megnövekedése

Az átültetett szerv rendellenességei

gyakori: az átültetett szerv nem kielégítő működése

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL AZ <(FANTÁZIA) NÉV>-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő ({lejárati idő rövidítése} [A tagállam tölti ki]) után ne alkalmazza az <(Fantázia) név> -et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

[A tagállam tölti ki]

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az <(Fantázia) név>

- A készítmény hatóanyaga takrolimusz.
- Egyéb összetevők [A tagállam tölti ki].

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[A tagállam tölti ki]

Ez a gyógyszerkészítmény az EGT tagállamaiban következő néven lett engedélyezve:

Prograf:

Ausztria, Ciprus, Cseh Köztársaság, Dánia, Németország, Görögország, Spanyolország, Finnország, Franciaország, Magyarország, Írország, Olaszország, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Szlovákia, Szlovénia, Svédország, Egyesült Királyság.

Prograft:

Belgium, Luxembourg, Hollandia.

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}