

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

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

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

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

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

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

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

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

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

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðahylki, hart.

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

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

Skammtar

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

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

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

Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra

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

Skammtar Advagraf eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð sem byggir á Advagraf. Breytt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar

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

Skipti úr notkun Prograf í Advagraf

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

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

Skipti úr ciklósporíni í takrólímus

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

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris

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

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarígræðslu

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

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir hjartaígræðslu

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

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir aðrar ósamgena líffæraígræðslur

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

Eftirlit með lyfjameðferð

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

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmtum eru nokkur ónæmispróf fánleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttnigildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum. Samband milli lágbéttni (C_{24}) takrólímus og altækrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað milli lyfjaformanna tveggja, Advagraf og Prograf.

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

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

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

Sérstakir sjúklindahópar

Skert lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Kynstofn

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

Kyn

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

Aldraðir

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

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Advagraf hjá börnum yngri en 18 ára. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi, en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta.

Aðferð við lyfjagjöf

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

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

4.3 Frábendingar

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

Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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

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

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

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

Lyf sem geta mögulega milliverkað

Aðeins skal gefa CYP3A4 hemla/-virkja samhliða takrólímusi að höfðu samráði við sérfræðing í líffæraígræðslum vegna hugsanlegra milliverkana við lyf sem leiða til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnun eða eiturvekun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar

Samhliða notkun CYP3A4 hemla getur hækkað gildi takrólímus í blóði, sem gæti leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturvekanir á nýru, eiturvekanir á taugar og lenging QT-bils. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ritónavír, cóbísístat, ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, telítrómýsín, klarítrómýsín eða jósamýsín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þétni takrólímus í blóði, og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlagja takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti, þ.m.t. QT-bili og klínísku ástandi sjúklingsins. Skammta þarf að aðlagja einstaklingsbundið. Hugsanlega þarf að minnka skammta strax í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 hemlum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þétni takrólímus í blóði sé undir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

CYP3A4 virkjar

Samhliða notkun með CYP3A4 virkjum getur lækkað gildi takrólímus í blóði og hugsanlega aukið hættuna á höfnun ígræðis. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d.

rífampísín, fenýtóín, karbamazepín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með virkni ígræðis (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé yfir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

P-glýkóprótein

Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamlar P-glýkópróteini vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf

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

Aðrar milliverkanir

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

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

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

Bólusetningar

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

Eiturverkanir á nýru

Takrólímus getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum eftir ígræðslu. Bráð nýrnaskerðing án virks inngríps getur ágerst og orðið að langvinnri nýrnaskerðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem minnka gæti þurft skammta takrólímus. Hættan á eiturverkunum á nýru kann að aukast þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem tengjast eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast náið með lággildum takrólímus í blóði og nýrnastarfsemi og íhuga að minnka skammta ef eiturverkanir verða á nýru.

Sjúkdómar í meltingarvegi

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

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

Hjartasjúkdómar

Þykkun slegils (ventricular hypertrophy) eða þykkun í sleglaskilum (septum hypertrophy), sem tilkynnt var um sem hjartavöðvakvilla, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Prograf og geta einnig komið fram við notkun Advagraf. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágbéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klínísku ástandi voru fyrirliggjandi hjartasjúkdómur, notkun

barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi, sýkingar, vökvauppsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum sem eru í mikilli hættu og fá verulega ónæmisbælingu, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9-12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga minnkun skammta af Advagraf eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi. Takrólímus getur lengt QT-bilið og getur valdið „*Torsades de pointes*“. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þ.m.t. sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, hjartabilun, hægsláttartruflanir og óeðlileg gildi blóðsalta. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt eða áunnið heilkenni langs QT-bils eða sjúklingum sem eru á lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bils, ójafnvægi á blóðsöltum eða auka útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.5).

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV) og aðra illkynja sjúkdóma, þ.m.t. húðkrabbamein og Kaposi-sarkmein, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus (sjá kafla 4.8).

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

Tilkynnt hefur verið um Kaposi-sarkmein, þ.m.t. tilvik með ágengum sjúkdómi og tilvik sem leiddu til dauða, hjá sjúklingum sem fengu takrólímus. Í sumum tilvikum hefur Kaposi-sarkmein gengið til baka að einhverju leyti eftir að dregið var úr styrk ónæmisbælandi meðferðar.

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

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini.

Sýkingar þar með talið tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Advagraf, eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar (af völdum bakteria, sveppa, veira og frumdyra) svo sem cytómegalóveirusýkingu, BK veirutengdan nýrnasjúkdóm (nephropathy) og JC veirutengda ágenga fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Einnig eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá veirusýkingar í lifur (t.d. endurvirkjun lifrabólgu B og C og nýtilkomna sýkingu auk lifrabólgu E, sem getur orðið langvinn). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands þ.m.t. höfnun græðlings sem læknar ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi lifrar- eða nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi. Forvörn og meðferð skal vera í samræmi við viðeigandi klínískar leiðbeiningar.

Afturkræft aftara heilakvillahailkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímus hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillahailkenni. Ef sjúklingar sem taka takrólímus fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu (t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímus til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Augnvandamál

Greint hefur verið frá augnvandamálum sem geta farið vaxandi og leitt til sjónmissis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímusi. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem verkunin gekk til baka þegar skipt var í annað ónæmisbælandi lyf. Ráðleggja á sjúklingum að greina frá breytingum á sjónskerpu, breytingu á litasjón, þokusýn eða göllum á sjónsviði og í þeim tilvikum á að meta sjúklinginn tafarlaust og vísa til augnlæknis ef við á.

Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS) og blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

Hafa skal í huga að um segaöræðakvilla (TMA) gæti verið að ræða, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni (HUS), sem í sumum tilfellum getur leitt til nýrnabilunar eða verið banvænn, hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Greining á segaöræðakvilla krefst tafalausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með takrólímusi samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everolímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun).

Rauðkornskímfrumnafæð (Pure Red Cell Aplasia (PRCA))

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

Sérstakir sjúklingahópar

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

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

Hjálparefni

Þar sem Advagraf hylki innihalda laktósa skulu sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, ekki nota lyfið.

Prentblekið sem notað er til að merkja Advagraf hylkið inniheldur sojalesitín. Því skal vega kosti notkunar Advagraf á móti hættu á og alvarleika ofnæmis hjá þeim sjúklingum sem eru með ofnæmi fyrir hnetum eða soja. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar umbrotum

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun lyfja eða náttúrulyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði. Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með slíkum lyfjum eða náttúrulyfjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og þar af leiðandi á þéttni takrólímus í blóði.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkuð þéttni takrólímus í blóði þegar það er gefið samhliða CYP3A4 hemlum sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbrotum í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, fylgjast með virkni ígræðis, QT-lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og

öðrum aukaverkunum, þ.m.t. eiturverkunum á taugar, þegar efni sem geta breytt umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 eru notuð samhliða og breyta eða gera hlé á meðferð með takrólímus ef við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á svipaðan hátt skal fylgjast náið með sjúklingum þegar takrólímus er notað samhliða fleiri efnum sem hafa áhrif á CYP3A4, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir takrólímusi geta aukist eða minnkað.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus eru talin upp í töflunni hér á eftir. Dæmin um milliverkanir lyfja eru ekki ætluð sem tæmandi listi eða heildaryfirlit og því þarf að fara yfir lyfjaupplýsingar hvers og eins lyfs sem gefið er samhliða takrólímusi til að fá upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem grípa þarf til í tengslum við samhliða gjöf.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Greipaldin eða greipaldinsafi	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4].	Forðist greipaldin eða greipaldinsafa
Cíklósporín	Getur aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru.	Forðast skal samhliða notkun cíklósporíns og takrólímus [sjá kafla 4.4].
Lyf sem vitað er að hafa eiturverkanir á nýru eða taugar: amínóglýkósíð, gýrasahemlar, vankómýsín, sulfametoxazól + trímétóprím, bólgueyðandi gígtarlyf, ganciklovír, acýklóvír, amfóterísín B, íbúprófen, cídófóvír, foskarnet	Geta aukið eiturverkanir takrólímus á nýru eða taugar.	Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast með nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum og aðlaga skammt takrólímus ef þörf krefur.
Öflugir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól), makrólíðasýklalyf (t.d. telítrómýsín, tróleandómýsín, klarítrómýsín, jósamýsín), HIV-próteasahemlar (t.d. rítónavír, nelfínavír, sakvínavír), HCV-próteasahemlar (t.d. telaprevír, boceprevír, og samsetning ombitasvírs og parítaprevírs með rítónavíri, í notkun með eða án dasabúvírs), nefazódón, lyfjahvarfaörvinn cóbísisat og kínasahemlarnir ídelalisíb, cerítíníb. Einnig hafa miklar milliverkanir sést með makrólíðasýklalyfinu erýtrómýsín.	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) sem krefst nákvæms eftirlits [sjá kafla 4.4]. Hraðar og skarpar hækkanir geta orðið á gildum takrólímus, jafnvel strax innan 1–3 daga eftir samhliða gjöf og þrátt fyrir tafarlausa minnkun á skammti takrólímus. Á heildina litið getur útsetning fyrir takrólímusi aukist > 5 falt. Þegar samsetningar með rítónavíri eru gefnar samhliða getur útsetning fyrir takrólímus aukist > 50 falt. Hugsanlega þarf að minnka takrólímusskammta hjá næstum öllum sjúklingum og einnig kann að vera nauðsynlegt að gera	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli skal íhuga að sleppa skammtinum af takrólímus daginn sem meðferð er hafin með öflugum CYP3A4 hemli. Hefjið aftur meðferð með takrólímus næsta dag með minni skammti sem byggist á þéttni takrólímus í blóði. Breytingar á skömmtum takrólímus og/eða tíðni skammta skulu vera einstaklingsmiðaðar og aðlagðar eins og þörf er á eftir lágbéttni takrólímus, sem skal meta í upphafi meðferðar og fylgjast með reglulega á meðan meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 hemli lýkur. Þegar meðferð er lokið

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	tímabundið hlé á notkun takrólímus. Áhrifin á þéttni takrólímus í blóði geta varað í nokkra daga eftir að samhliða gjöf lýkur.	skulu skammtar og skammtatíðni takrólímus taka mið af blóðþéttni takrólímus. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti m.t.t. lengingu QT-bils og öðrum aukaverkunum.
Meðalöflugir eða vægir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. flúkónazól, ísavúkónazól, klótrímazól, míkónazól) makrólíðasýklalyf (t.d. azitrómýcín), kalsíumgangalokar (t.d. nífedípín, níkardípín, díltíazem, verapamíl), amíódarón, danazól, etínýlestradíól, lansóprazól, ómeprazól, HCV-andveirulyfin elbasvír/grazóprevír og glecaprevír/pibrentasvír, CMV-andveirulyfið letermóvír, og týrósínkínasahemlarnir nílótíníð, crizotiníð, imatiníð og (kínversk) náttúrulyf sem innihalda útdrátt úr <i>Schisandra sphenanthera</i>	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturvekanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4]. Hröð hækkan á gildi takrólímus getur komið fyrir.	Fylgist ört með lágbéttni takrólímus í heilblóði, hefjið eftirlit á fyrstu dögum samhliða gjafar. Minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Eftirtalin lyf hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus <i>in vitro</i> : brómókrítín, kortisón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mefenýtóín, mídazólám, nilvadípín, noretisterón, kínidín, tamoxífen	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturvekanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Öflugir CYP3A4 virkjar: rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, apalútamíð, enzalútamíð, mítótan, eða Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4]. Hámarksáhrif á þéttni takrólímus í blóði geta náðst 1-2 vikum eftir samhliða gjöf. Áhrifin geta varað í 1–2 vikur eftir að meðferð lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun gæti þurft að stækka skammt takrólímus. Breytingar á skammti takrólímus skulu aðlagðar að hverjum og einum einstaklingi og í samræmi við lágbéttni takrólímus, sem mæla skal í upphafi meðferðar, fylgjast reglulega með meðan á meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 virkja lýkur. Þegar meðferð með CYP3A4 virkja er lokið gæti þurft að aðlaga takrólímusskammta smám saman. Fylgist náið með virkni

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
		ígræðis.
Meðalöflugir CYP3A4 virkjar: metamísól, fenóbarbital, ísóníazíð, rífabútín, efavírenz, etravírín, nevírapín; veikir CYP3A4-virkjar: flúclocxacillín	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Caspófúngín	Getur lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis. Orsök milliverkunar er óþekkt.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Kannabídíól (P-gp hemill)	Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði við samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glýkópróteini í þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.	Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náð með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti takrólímus ef þörf er á [sjá kafla 4.2 og 4.4].
Lyf sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma t.d.: bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku	Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2].
Hreyfiörvandi lyf: metóklópramíð, címetidín og magnesíum-ál-hýdroxíð	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils).	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Viðhaldsskammtar af barksterum	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni	Geta haft áhrif á gildi takrólímus í blóði (hækkað þau eða lækkað) þegar þeir eru gefnir sem meðferð við bráðahöfnun.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur.
Meðferð með veirulyfi með beina verkun (DAA)	Getur haft áhrif á lyfjahvörf takrólímus með breytingum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur, sem tengist úthreinsun lifrabólguveira. Lækkun blóðgilda takrólímus getur komið fyrir. Hins vegar getur CYP3A4-hömlunargeta sumra veirulyfja með beina verkun	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur til að tryggja áframhaldandi öryggi og verkun.

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	unnið gegn þessum áhrifum eða leitt til hækkunar á gildum takrólímus í blóði.	

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun) (sjá kafla 4.4).

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst blóðkalíumhækkun eða aukið blóðkalíumhækkun sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums og notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amílóríðs, tríamterens eða spírónólaktóns) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi eins og trímétóprím og cotrimoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím verkar eins og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amílóríð. Ráðlagt er að fylgjast náið með kalíum í sermi.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

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

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

Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtóíns í blóði.

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

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

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

Mycofenólsýra. Gæta á varúðar þegar skipt er úr ciklósporíni sem truflar lifrarhringrás mycofenólsýru, í samsettri meðferð, í takrólímus sem er án þessara áhrifa þar sem þetta getur leitt til breytinga á útsetningu fyrir mycofenólsýru. Lyf sem trufla lifrarhringrás mycofenólsýru geta hugsanlega dregið úr plasmáþéttni og verkun mycofenólsýru. Fylgjast ætti með verkun mycofenólsýru þegar skipt er úr ciklósporíni í takrólímus og öfugt.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Gögn frá konum sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Hætta er á blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (t.d. tíðni hjá nýburum 7,2%, þ.e. 8 af 111) sem hefur tilhneigingu til að ganga sjálfkrafa til baka. Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru).

Niðurstöður úr rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis [EUPAS37025]

Í rannsókn á öryggi lyfsins sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis var greining gerð á 2.905 þungunum úr TPRI (Transplant Pregnancy Registry International) þar sem lagt var mat á útkomu hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus (383 þunganir tilkynntar með framskyggnum

hætti, þ.m.t. hjá 247 nýrnaþegum og 136 lifrarþegum) og hjá þeim sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Með hliðsjón af takmörkuðum gögnum (289 þunganir tilkynntar með framskyggnum hætti þar sem útsetning var fyrir takrólímus á fyrsta þriðjungi meðgöngu) bentu niðurstöður úr rannsókninni ekki til aukinnar hættu á alvarlegri vansköpun. Hærri tíðni fósturláta kom fram hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus samanborið við önnur ónæmisbælandi lyf. Hjá nýrnaþegum var einnig hærri tíðni meðgöngueitrunar hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus. Á heildina litið voru þó ófullnægjandi gögn fyrir hendi til að hægt væri álykta um áhættu á þessum útkomum. Hjá nýrnaþegum og lifrarþegum sem höfðu fengið takrólímus voru um það bil 45%–55% lifandi fæddra barna fyrirburar og 75%–85% þeirra voru með eðlilega fæðingarþyngd miðað við meðgöngualdur. Niðurstöður voru svipaðar fyrir önnur ónæmisbælandi lyf, þó er ekki hægt að draga einhlítar ályktanir vegna takmarkaðra gagna.

Takrólímus hefur eiturverkanir á fósturvísi og fóstur hjá rottum og kaninum við skammta sem hafa eiturverkanir á móður (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

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

4.8 Aukaverkanir

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

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

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

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

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

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

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

Blóð og eitlar

Algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun
Sjaldgæfar:	Storkukvilli, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa, segaöræðakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Segamyndunarblóðflagnafæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próþrombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahrap, rauðalosblóðleysi, daufkyrningafæð með hita

Ónæmiskerfi

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

Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar:	Ofhæring
------------------	----------

Efnaskipti og næring

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

Geðræn vandamál

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

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur, skjálfti
Algengar:	Sjúkdómar í taugakerfi, krampar, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skyntruflanir, skriftruflanir
Sjaldgæfar:	Heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilablóðfall, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi
Mjög sjaldgæfar:	Ofstæling (hypertonia)
Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaslen
Tíðni ekki þekkt:	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Augu

Algengar:	Augnkvilli, þokusýn, ljósfælni
Sjaldgæfar:	Drer
Mjög sjaldgæfar:	Blinda
Tíðni ekki þekkt:	Sjóntaugarkvilli

Eyru og völnarhús

Algengar:	Suð fyrir eyrum
Sjaldgæfar:	Væg heyrnarskerðing (hypoacusis)
Mjög sjaldgæfar:	Skyntaugaheyrnarleysi
Koma örsjaldan fyrir:	Heyrnarskerðing

Hjarta

Algengar:	Blóðþurrðarsjúkdómar í kransæðum, hraðtaktur
-----------	--

Sjaldgæfar: Hjartabilun, taktruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegilstaktruflanir, hjartavöðvasjúkdómar, þykkun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot
 Mjög sjaldgæfar: Vökvasöfnun í gollurshúsi
 Koma örsjaldan fyrir: *Torsades de pointes*

Æðar

Mjög algengar: Háþrýstingur
 Algengar: Segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar
 Sjaldgæfar: Segamyndun í djúpbláæðum útlima, lost, fleygdrep

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

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

Meltingarfæri

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

Lifur og gall

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

Húð og undirhúð

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

Stoðkerfi og bandvefur

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

Nýru og þvægfæri

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

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Tíðaverkir og blæðingar frá legi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, þjúgur, truflun á líkamshitaskynjun

Sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, bilun í mörgum líffærum, þyngsli fyrir bjósti, hitaóþol
 Mjög sjaldgæfar: Byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti
 Koma örsjaldan fyrir: Aukning á fituvef

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
 Algengar: Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning
 Sjaldgæfar: Hækkun á amýlasa í blóði, óeðlileg hjartalínurit, niðurstöður mælinga á hjartslætti og púls óeðlilegar, þyngdartap, aukning á laktat dehydógenasa í blóði
 Koma örsjaldan fyrir: Óeðlilegar niðurstöður hjartaómskoðunar, lenging QT-bils á hjartalínuriti

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

Algengar: Ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)

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

Lýsing á völdum aukaverkunar

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímusi vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímusi fléttan binst kalsíneuríni á

sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því, sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna frumuboðagena. Takrólímus er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.

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

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

Lifrarígræðsla

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

Nýrnaígræðsla

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

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

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

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

Lungnaígræðsla

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

Í annarri slembiraðaðri rannsókn voru 66 sjúklingar sem fengu takrólímus samanborið við 67 sjúklinga sem fengu ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,025 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,15 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun þar til æskilegri lágbéttni, 10 til 20 ng/ml, var náð. Lífunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 83% í takrólímus hópnum og 71% í ciklósporín hópnum og lífunarhlutfall eftir 2 ár var annars vegar 76% og hins vegar 66%. Bráðahöfnunartilvik á hverja 100 sjúklingadaga voru færri að tölugildi í takrólímus hópnum (0,85 tilvik) en í ciklósporín hópnum (1,09 tilvik). Stíflumyndandi berkjungabólga kom fram hjá 21,7% sjúklinga í takrólímus hópnum samanborið við 38,0% sjúklinga í ciklósporín hópnum ($p = 0,025$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með ciklósporíni ($n = 13$) þurftu að skipta yfir á takrólímus, en sjúklingar sem fengu meðferð með takrólímus og þurftu að skipta yfir í ciklósporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg. 1995; 60:580).

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

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

Brisígræðsla

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

Garnaígræðsla

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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

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

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

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

Dreifing

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

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

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

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450-3A4 (CYP3A4) og sýtókróm P450-3A5 (CYP3A5). Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því stuðla umbrotsefni ekki að lyfhrifum takrólímus.

Brotthvarf

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalheildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartaþegum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6,7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Eituráhrif á fósturvísa og fóstur komu fram hjá rottum og kaninum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdýri. Hjá rottum kom fram neikvæð áhrif á æxlun hjá

kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturveikunum, og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis voru skert.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkið inniheldur:

Hýpromellósa

Etýlsellulósa

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat.

Hylkisskelin:

Titantvíoxíð (E 171)

Gult járnnoxíð (E 172)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Natríum laurilsúlfat

Gelatín

Prentblek (Opacode S-1-15083):

Skellakk

Lesítín (soja)

Símetikón

Rautt járnnoxíð (E 172)

Hýdroxýprópýl sellulósi.

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir að álumbúðir eru opnaðar: 1 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

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

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Byggt á ónæmisbælandi áhrifum takrólímus skal forðast innöndun eða beina snertingu við húð eða slímhúðir á blöndum til inndælingar, dufti eða kyrni sem innihalda takrólímuslyf meðan á blöndun þeirra stendur. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húðina og skola auga eða augu sem efnið kemst í snertingu við.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

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

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

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

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. apríl 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. apríl 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun (Risk Management Plan)

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Advagraf 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM**ÁLUMBÚÐIR Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð (30, 50, 100 álumbúðir)****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

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

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

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

6. ANNÐ

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAFENI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Advagraf 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM**ÁLUMBÚÐIR Advagraf 1 mg forðahylki, hörð (30, 50, 60, 100 álumbúðir)****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð
takrólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

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

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

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

6. ANNAÐ

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 3 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Advagraf 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUUMBÚÐUM**ÁLUMBÚÐIR Advagraf 3 mg forðahylki, hörð (30, 50, 100 álumbúðir)****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð
takrólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

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

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

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

6. ANNAD

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

1. HEITI LYFS

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

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

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

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

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

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

Advagraf 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUMBÚÐUM**ÁLUMBÚÐIR Advagraf 5 mg forðahylki, hörð (30, 50, 100 álumbúðir)****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð
takrólímus
Til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

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

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

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

6. ANNAD

Astellas Pharma Europe B.V.

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Advagraf 0,5 mg forðahylki, hörð

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Advagraf 5 mg forðahylki, hörð

takrólímus

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Advagraf og við hverju það er notað

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

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

Advagraf er notað handa fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Advagraf

Ekki má nota Advagraf

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Advagraf er notað:

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

- ef þú ert með slæman kviðverk með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum
- ef breyting er á rafvirkni í hjartanu sem kallast „QT-lenging“
- ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir í minnstu æðar líkamans, sem kallast segaöræðakvilli/ blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun / blóðlýsuþvageitrunarheilkenni. Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni eins og hita, marbletti undir húðina (sem geta litið út eins og rauðar doppur), óútskýrða þreytu, rugl, gulnun húðar eða augna, minnkuð þvaglát, sjóntap eða krampa (sjá kafla 4). Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá þessi einkenni aukist.

Forðist notkun náttúruylfja, t.d. jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*) eða einhverra annarra náttúruylfja, þar sem þau geta haft áhrif á verkun og skammt Advagraf sem nauðsynlegt er að fá. Ef þú ert í vafa skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur einhver náttúruylf.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga Advagraf skammtinn.

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

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

Varúðarráðstafanir við meðhöndlun:

Forðast skal beina snertingu við hluta líkamans, eins og húð eða augu, eða innöndun á lausnum til inndælingar, dufti eða kygni sem innihalda takrólímuslyf meðan á blöndun þeirra stendur. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húð og augu.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Advagraf

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

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

Ef þú þarft að hitta annan lækni en sérfræðinginn í líffæraígræðslum skaltu láta lækinn vita að þú sért í meðferð með takrólímus. Læknirinn gæti þurft að ráðfæra sig við sérfræðinginn um það hvort þú eigir að nota annað lyf sem gæti hækkað eða lækkað gildi takrólímus í blóðinu.

Önnur lyf sem þú notar geta haft áhrif á blóðþéttni Advagraf og Advagraf getur haft áhrif á blóðþéttni annarra lyfja sem notuð eru og því getur þurft að gera hlé á meðferðinni, stækka eða minnka skammta Advagraf.

Hækkanir á gildum takrólímus í blóði hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan þeir taka önnur lyf. Það gæti leitt til alvarlegra aukaverkana eins og vandamála í nýrum, taugakerfi og hjartsláttartruflana (sjá kafla 4).

Áhrif á gildi Advagraf í blóði geta komið fram mjög stuttu eftir að meðferð með öðru lyfi er hafin og því gæti þurft að fylgjast reglulega með blóðgildum Advagraf á fyrstu dögum meðferðar með öðru lyfi, og svo reglulega á meðan meðferð með öðru lyfi stendur yfir. Sum önnur lyf geta valdið lækun á gildum takrólímus í blóði, sem gæti aukið hættuna á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu. Einkum skaltu segja læknum ef þú ert að nota eða hefur nýlega notað lyf svo sem:

- sveppalyf og sýklalyf, einkum svokölluð makrólíð sýklalyf sem notuð eru við sýkingum, t.d. ketókónazól, flúkónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól, klótrímazól, ísavúkónazól,

- mikónazól, caspófúngín, telitrómýcín, erýtrómýcín, klaritrómýcín, jósamýcín, azitrómýcín, rifampicín, rifabútín, ísóníazíð og flúclocxacillín
- letermovír, notað til koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum CMV (manna cýtómegalóveiru)
- HIV próteasa hemla (t.d. ritónavír, neflinavír, sakvínavír), lyfjaörvann cobicistat og samsettar töflur eða HIV-bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (efavírenz, etravírín, nevirapín), notað til meðferðar á HIV sýkingu
- HCV próteasa hemla (t.d. telaprevír, boceprevír, samsetninguna ombitasvír/paritaprevír/ritónavír með eða án dasabúvírs, elbasvír/grazóprevír, og glecaprevír/pílbrentasvír), notað til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu
- nilotiníb og imatiníb, idelalisíb, ceritiníb, crízotiníb, apalútamíð, enzalútamíð eða mítótan (notað við ákveðnum tegundum krabbameins)
- mycofenólsýru notuð til að bæla ónæmiskerfið til að koma í veg fyrir höfnun ígræðslu
- lyf við magasári og bakflæði (t.d. ómeprazól, lansóprazól eða címetidín)
- uppsölulyf, notað við ógleði og uppköstum (t.d. metóclópramíð)
- cisapríð eða sýrubindandi magnesíum-ál-hýdroxíð, notað við brjóstsviða
- getnaðarvarnartöflur og aðra hormónameðferð með etínýlestradíóli, hormónameðferð með danazóli
- lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum (t.d. nífedipín, nícardipín, díltíazem og verapamíl)
- lyf við hjartsláttaróreglu (amíódarón)
- lyf sem kölluð eru statín sem notuð eru til meðferðar á hækkuðu kólesteróli og þriglýseríðum
- carbamazepín, fenýtóín eða fenóbarbital sem notuð eru við flogaveiki
- metamízól, notað við verkjum og hita
- barksterana prednisólón og metýlprednisólón sem tilheyra flokki barkstera sem notaðir eru við bólgu eða til að bæla niður ónæmiskerfið (t.d. við höfnun ígræðslu)
- nefazódón sem notað er við þunglyndi
- náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) eða eru unnin úr *Schisandra sphenanthera*
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð við lifrabólgu C. Lyfjameðferðin við lifrabólgu C gæti breytt lifrarstarfsemi þinni og haft áhrif á gildi takrólímus í blóði. Gildi takrólímus í blóði geta lækkað eða hækkað eftir því hvaða lyfjum við lifrabólgu C hefur verið ávísað. Læknirinn gæti þurft að fylgjast náið með gildum takrólímus í blóðinu og gera viðeigandi breytingar á Advagraf-skammtinum eftir að þú byrjar í meðferð við lifrabólgu C.

Segðu læknum frá því ef þú tekur eða þarft að taka íbúprófen (notað við hita, bólgu og verkjum), sýklalyf (cotrimoxazól, vankómýsín eða amínóglýkósíðsýklalyf á borð við gentamísín), amfótericín B (notað við sveppasýkingum) eða veirulyf (notuð við veirusýkingum, t.d. acýklóvír, ganciklóvír, cidófovír, foskarnet). Þessi lyf geta valdið því að nýrnakvillar og kvillar í taugakerfi versna ef þau eru tekin með Advagraf.

Láttu lækinn vita ef þú tekur sírólímus eða everólímus. Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá segaöræðakvilla, blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun eða blóðlýsuþvageitrunarheilkenni aukist (sjá kafla 4).

Læknirinn þarf einnig að vita ef þú ert að nota kalíumuppbót eða ákveðin þvagræsilyf notuð við hjartabilun, háþrýstingi eða nýrnasjúkdómum (t.d. amilóríð, triamteren, eða spirónólaktón) eða sýklalyfin trímétóprím eða cotrimoxazól sem geta aukið magn kalíums í blóði, bólgueyðandi gígтарlyf (t.d. íbúprófen) notað við hita, bólgu og verkjum, segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) eða sykursýkislyf til inntöku, meðan þú ert að nota Advagraf.

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

Notkun Advagraf með mat eða drykk

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

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Advagraf er notað. Í einni rannsókn var lagt mat á útkomu þungana hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus og hjá konum sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Þótt ófullnægjandi gögn hafi verið til staðar í rannsókninni til að hægt væri að draga ályktanir var greint frá hærri tíðni fósturláta hjá lifrabegum og nýrnaðegum sem fengu meðferð með takrólímus, sem og hærri tíðni viðvarandi háþrýstings hjá nýrnaðegum tengdum próteintapi með þvagi sem kemur fram á meðgöngu eða rétt eftir fæðingu (ástand sem kallast meðgöngueitrun). Ekki kom fram aukin hætta á alvarlegri vansköpun tengdri notkun Advagraf.

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

Akstur og notkun véla

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

Advagraf inniheldur laktósa, natríum og lecitín (soja)

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

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Prentbleikið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur sojalesítín. Ef þú ert með ofnæmi fyrir hnetum eða soja skaltu segja læknum frá því til að ákveða hvort þú átt að nota þetta lyf.

3. Hvernig nota á Advagraf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ef gleymist að nota Advagraf

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

Ef hætt er að nota Advagraf

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

Sumar sýkingar geta verið alvarlegar eða banvænar og geta verið af völdum baktería, veira, sveppa, sníkla, eða aðrar sýkingar.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum sýkingar:

- Hiti, hósti, hálssærindi, slappleiki eða almenn vanlíðan.
- Minnisleysi, erfiðleikar með að hugsa, erfiðleikar með gang eða blinda – þetta getur komið vegna alvarlegrar sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga).

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

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum eða ef þig grunar að þær séu til staðar:**Alvarlegar algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- Rof á meltingarvegi: slæmur kviðverkur með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum.
- Ófullnægjandi starfsemi ígrædds líffæris.
- Þokusýn.

Alvarlegar sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Segaöræðakvilli (skemmdir í minnstu æðar líkamans) þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni, sjúkdómur með eftirfarandi einkennum: lítil eða engin þvaglosun (bráð nýrnabilun), mikil þreyta, gulnun húðar eða augna (gula) og óeðlilegt mar eða blæðing og merki um sýkingu.

Alvarlegar mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun: sjúkdómur sem felur í sér að skemmdir verða í minnstu æðum líkamans og einkennist af hita og marblettum undir húð, sem geta litið út eins og rauðir dílar á stærð við nálarodd, með eða án óútskýrðar mikillar þreytu, rugls, gulnunar í húð eða augum (gulu), með einkennum bráðrar nýrnabilunar (lítil eða engin þvaglosun), sjóntaps og krampa.
- Húðþekjudrepslos: fleiður eða blöðrur á húð eða slímhúðum, rauð bólgin húð sem getur losnað af stórum hlutum líkamans.
- Blinda.

Alvarlegar aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Stevens-Johnson heilkenni: óútskýrður verkur víða í húð, þroti í andliti, alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blöðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum, ofsakláði, bólga í tungu, rauð eða fjólblá húðútbrot sem dreifa sér, húðflögnun.
- Margbreytilegur sleglahraðtaktur (*Torsades de pointes*): breyting á hjartsláttartíðni sem getur verið með einkennum eða án einkenna, svo sem brjóstverk (hjartaöng), yfirliði, svima eða ógleði, hjartsláttarónotum (fundið fyrir hjartslætti) og erfiðleikum við öndun.

Alvarlegar aukaverkanir – tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdýra): langvinnur niðurgangur, sótthiti og særindi í hálsi.
- Tilkynt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð sem afleiðingu ónæmisbælingar, þar á meðal illkynja húðkrabbamein og mjög sjaldgæfa gerð krabbameins sem kallast Kaposi-sarkmein, sem getur meðal annars falið í sér húðskemmdir. Einkenni eru meðal annars húðbreytingar, s.s. nýr eða breyttur óeðlilegur litur, sár eða hnúðar.
- Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (verulega mikil fækkun rauðra blóðkorna), rauðalosblóðleysis (fækkun rauðra blóðkorna vegna óeðlilegs niðurbrots ásamt þreytu) og dauðkyrningafæðar með sótthita (fækkun ákveðinnar gerðar hvíttra blóðkorna sem bregðast við sýkingum, ásamt hita). Ekki er nákvæmlega þekkt hversu oft þessar aukaverkanir koma fram. Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir eftirfarandi einkennum, eftir því hversu alvarlegt ástandið er: þreyta, sinnuleysi, óeðlilega fól húð (fölví), mæði, sundl, höfuðverkur, brjóstverkur og hand- og fót kuldi.
- Tilvik kyrningaleysis (veruleg fækkun hvíttra blóðkorna ásamt sárum í munni, hita og sýkingu/-um). Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir skyndilegum hita, kuldahrolli og hálssærindum.
- Ofnæmis- og bráðafnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum: skyndileg útbrot með kláða (ofsakláði), bólga í höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi (sem getur valdið kyngingarerfiðleikum eða öndunarerfiðleikum), og þér getur fundist vera að líða yfir þig.
- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni: höfuðverkur, rugl, skapsveiflur, krampar og sjóntruflanir. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, sem sumir sjúklingar í meðferð með takrólímusi hafa greint frá.
- Sjóntaugarkvilli (afbrigðileiki í sjóntaug): sjónvandamál, t.d. þokusýn, breytingar á litasjón, erfiðleikar við að greina smáatriði eða takmarkað sjónsvið.

Eftirtaldar aukaverkanir geta líka komið fram eftir gjöf Advagraf og geta verið alvarlegar:

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

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

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

- Fækkun blóðkorna (blóðflagna, rauðra eða hvíttra blóðkorna), fjölgun hvíttra blóðkorna, breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (séð í blóðprufum).
- Minnkað magnesíum, fosfat, kalíum, kalsíum eða natríum í blóði, of mikill vökví í líkamanum, aukin þvagsýra í blóði eða blóðfitur, minnkuð matarlyst, aukið sýrustig blóðs, aðrar breytingar á blóðsöltum (séð í blóðprufum).
- Kvíðaeinkenni, rugl og ráðleysi, þunglyndi, skapbreytingar, martröð, ofskynjanir, geðtruflanir.
- Krampaköst, truflanir á meðvitund, náladofi og dofi (stundum sársaukafullur) í höndum og fótum, sundl, skriftruflanir, taugakvillar.
- Aukin ljósfælni, augnkvilli.
- Suð fyrir eyrum.

- Skert blóðflæði í æðum hjartans, hraðari hjartsláttur.
- Blæðingar, blóðæð alveg stífluð eða að hluta til, lækkaður blóðþrýstingur.
- Mæði, breytingar á lungnavef, uppsöfnun vökva í kringum lungu, kokbólga, hósti, influensulík einkenni.
- Bólgur eða sár sem valda kviðverkjum eða niðurgangi, magablæðing, bólgur eða sár í munni, uppsöfnun vökva í kviði, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, uppbemba, linar hægðir, magaþægindi.
- Gallgangasjúkdómar, gulur litur á húð vegna lifrarkvilla, skemmdir á lifrarvef og lifrarbólga.
- Kláði, útbrot, hárlos, þrymlabólur, aukin svitamyndun.
- Verkir í liðum, útlimum, baki og fótum, vöðvakrampar.
- Skert nýrnastarfsemi, minnkuð þvagmyndun, skert eða sársaukafull þvaglát.
- Almenn mættleysi, hiti, vökvassöfnun í líkamanum, verkir og vanlíðan, hækkun á ensíminu alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning, truflun á líkamshitaskynjun.

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

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

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

- Smáblæðingar í húð vegna blóðtappa.
- Aukinn vöðvastífleiki.
- Heyrnarleysi.
- Uppsöfnun vökva í kringum hjartað.
- Bráð andnauð.
- Blöðrumyndun í brisi.
- Tregt blóðflæði í lifur.
- Aukinn hárvöxtur.
- Þorsti, byltur, spennan fyrir brjósti, minnkun hreyfanleika, sár.

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

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Advagraf

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Advagraf inniheldur

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

Lýsing á útliti Advagraf og pakkningastærðir

Advagraf 0,5 mg forðahylki eru hörð gelatínhylki með „0.5 mg“ áprentað í rauðum lit á ljósgula hylkislokið og „★ 647“ á appelsínugula hylkisbotninn, en hylkin innihalda hvítt duft. Advagraf 0,5 mg er fáanlegt í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álumbúðir ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50 og 100 hörðum forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30×1, 50×1 og 100×1 hörðu forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

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

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

Advagraf 5 mg forðahylki eru hörð gelatínhylki með „5 mg“ áprentað í rauðum lit á rauðgráa hylkislokið og „★ 687“ á appelsínugula hylkisbotninn, en hylkin innihalda hvítt duft.

Advagraf 5 mg er fáanlegt í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtapynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álumbúðir ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50 og 100 hörðum forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30×1, 50×1 og 100×1 hörðu forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtapynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C. Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

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

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir takrólímus (til altækrar notkunar) eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um tilvik Kaposi-sarkmeins úr klínískum rannsóknargögnum, heimildum og tilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal tilvikum um náið tímabundið samhengi og einhverjum tilvikum sem leiddu til dauða, og með hliðsjón af líklegum verkunarhætti, telur PRAC að orsakasamhengi milli takrólímus til altækrar notkunar og Kaposi-sarkmeins sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda takrólímus til altækrar notkunar til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir takrólímus (til altækrar notkunar) telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda takrólímus (til altækrar notkunar), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins (eins eða fleiri) skuli breytt.