

LISA I

**RAVIMI(TE) <NIMETUSTE>, <RAVIMVORMI(DE)>, <TUGEVUS(T)E>,
<MANUSTAMISVIISI(DE)>, <TAOTLEJA(TE)>, <MÜÜGILOA HOIDJA(TE)> LOETELU
LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u><Müügiloa hoidja></u>	<u><Ravimi väljamõeldud nimetus></u> <u><Nimi></u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograft	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograft	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograft	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograft	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne

Küpros	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Küpros	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Küpros	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Küpros	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Küpros	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Tšehhi	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Tšehhi	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tšehhi	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Tšehhi	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tšehhi	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Tšehhi	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tšehhi	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Tšehhi	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tšehhi	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne

Saksamaa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Saksamaa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Saksamaa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Saksamaa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Taani	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Taani	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Taani	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Taani	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Kreeka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreeka	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne

Kreeka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreeka	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreeka	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Kreeka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreeka	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Hispaania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hispaania	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Hispaania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hispaania	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Hispaania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hispaania	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Hispaania	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Hispaania	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Soome	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne

Soome	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Soome	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Soome	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Prantsusmaa	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prantsusmaa	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Prantsusmaa	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prantsusmaa	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Prantsusmaa	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prantsusmaa	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Prantsusmaa	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Prantsusmaa	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Ungari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Ungari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Ungari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne

Ungari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Irimaa	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irimaa	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Irimaa	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irimaa	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Irimaa	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irimaa	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Irimaa	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irimaa	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Itaalia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itaalia	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Itaalia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itaalia	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Itaalia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itaalia	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Itaalia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Itaalia	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne

Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograft	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograft	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograft	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Luksemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograft	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holland	Prograft	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holland	Prograft	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holland	Prograft	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Holland	Prograft	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Norra	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Norra	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne

Norra	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Norra	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Poola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Poola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Poola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Poola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Portugal	Astellas Farma Limitada	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Portugal	Edificio Cinema	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Portugal	Rua José Fontana, n°1, 1° andar	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Slovakkia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne

Slovakkia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Slovakkia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksamaa	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Sloveenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Sloveenia	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Sloveenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Sloveenia	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Rootsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Rootsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Rootsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Rootsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Taani	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne
Ühendkuningriik	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ühendkuningriik	Prograf	0,5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne

Ühendkuningriik	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ühendkuningriik	Prograf	1 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Ühendkuningriik	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ühendkuningriik	Prograf	5 mg	Kõvakapsel	Peroraalne
Ühendkuningriik	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Ühendkuningriik	Prograf	5 mg/ml	Konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks	Intravenoosne

LISA II

**EMEA POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA ALUSED RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISEKS**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

PROGRAF/PROGRAFT KÕVAKAPSLITE JA INFUSIOONIKONTSENTRAADI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Kuna algsel ravimil Prograf ja sellega seotud nimetustel ei ole ravimi omaduste kokkuvõtte Euroopa Liidu eri liikmesriikides sama ja kuna riigid on vastu võtnud erinevaid otsuseid, osutus vajalikuks ühtlustada Prografi ja sellega seotud nimetuste ravimi omaduste kokkuvõtte üle kogu Euroopa.

Fujisawa GmbH, kes esindab kõiki müügiloa hoidjaid (vt I lisa), taotles nende toodete Prografi ja sellega seotud nimetuste 0,5, 1 ja 5 mg kõvakapsli (suukaudne) ja Prografi ja sellega seotud nimetuste 5 mg/ml infusioonikonsentraadi (intravenoosne) ühtlustamist vastavalt muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 30.

Käesolev vahekohtumenetlus kvaliteediaspekte ei hõlma. Samas käsitleti alljärgnevaid efektiivsuse ja ohutuse küsimusi.

- Efektiivsuse küsimused

Neeru siirdamine

Takroliimuse efektiivsust neeru siirdamise korral on uuritud mitmes uuringus ja erinevate raviskeemidega ning seda võib tänapäeval pidada hästi juurdunud ravivariandiks nii primaarse immunosupressandi kui ka päästva ravina.

Erinevates uuringutes osales vähe lapsi, kuid viidi läbi ka üks randomiseeritud 6-kuuline pediaatriline uuring kontrollrühmaga (võrreldes tsüklosporiini mikroemulsiooniga ja kombineeritult kortikosteroidide ja asatiopriiniga). Üheks ohlikuks puuduseks seoses neeruhaigete laste ravi näidustusega on aga pikaajaliste andmete puudumine. Sellega tuleks tegelda järeлтаotluse raames.

Südame siirdamine täiskasvanutel

Takroliimuse kasutamine immunosupressandina südame siirdamisel tsüklosporiini alternatiivina on ennast tõestanud. See tugineb peamiselt ravimi kasutamise pikaajalistele kogemustele nii Euroopa kui USA erinevates keskustes. Rahvusvahelise Südame- ja Kopsusiirdamise Ühingu (ISHLT) registri andmed kinnitavad nii müügiloa hoidja primaarse südamesiirdamisealase pöördelise uuringu tulemusi kui ka väikeste ühekeskuseliste avatud randomiseeritud/randomiseerimata uuringute seeria tulemusi. Nende andmete põhjal on selge, et takroliimuse efektiivsus on igati tõestatud.

Ägeda äratõukereaktsiooni ravis on takroliimuse raviskeemi tulemuseks olnud kas äratõuke oluliselt parem endomüokardi histoloogilise biopsia tulemus või äratõuke resolutsioon. Enamik seda näidustust toetavatest andmetest saadakse teadagi retrospektiivselt. Kuid olukorras, kus tulemuseks on suure tõenäosusega kas uuestisiirdamine või surm, on kohane ka liberaalsem suhtumine näidustusse.

Südame siirdamine pediaatrilistel patsientidel

Andmeid südamesiirdamiste kohta lastele on vähe, kuna igal aastal toimub vähe siirdamisi. Seepärast lisab Rahvusvahelise Südame- ja Kopsusiirdamise Ühingu aastaaruanne lastel toimunud südamesiirdamiste kohta olulist teavet. Nagu näitavad nii avaldatud andmed kui ka Rahvusvahelise Südame- ja Kopsusiirdamise Ühingu aastaaruanne, võib tsüklosporiini primaarse immunosupressioonravimina asendada takroliimusega.

Ägeda äratõukereaktsiooni ravis on takroliimuse raviskeemi tulemuseks olnud kas äratõuke oluliselt parem endomüokardi histoloogilise biopsia tulemus või äratõuke resolutsioon. Enamik seda näidustust toetavatest andmetest saadakse teadagi retrospektiivselt. Kuid olukorras, kus tulemuseks on suure tõenäosusega kas uuestisiirdamine või surm, on kohane ka liberaalsem suhtumine näidustusse.

Maksa siirdamine

Paljud väikesed ja mõned mõõduka suurusega kliinilised uuringud on andnud järjekindlaid tõendeid, et takroliimus on mitme ravimiga raviskeemis kasutamisel efektiivne säilitav immunosupressant. Üksühesel võrdlemisel tsüklosporiiniga ilmneb, et takroliimus evib efektiivsuse vaatepunktist mõõdukat eelist. Seda väidet kinnitab ka tsüklosporiinilt takroliimusele üleviidud päästvat ravi vajanud patsientide spraktikas uurem arv, võrreldes vastupidise vahetusega. Ilmselt on asjakohane tunnistada tegelikku olukorda, et takroliimust juba kasutatakse maksa siirdamisel primaarsetes ja päästeolukordades immunosupressandina, ning kiita heaks ka vastav ravinäidustus.

Muud võõrsiirikud (kopsud, kõhunääre ja soolestik)

Muude võõrsiirikute äratõukereaktsiooni raviks on ette antud annustamissoovitused. Need annustamissoovitused kopsu, kõhunäärme ja soolte siirdamiseks põhinevad piiratud arvu perspektiivsete kliiniliste uuringute andmetel.

Ravimi omaduste kokkuvõttes tehti mitu muudatust, nimelt seoses kliiniliste näidustustega (4.1) ning annustamist ja manustamisviisi käsitlevas lõigus (4.2).

Peale selle lisati erihoiatuste ja kasutamisel vajalike ettevaatusabinõude lõiku (4.4), muude ravimitega koostoime ja muude koostoimete lõiku (4.5) ning farmakokineetiliste omaduste lõiku (5.2) kliinilis-farmakoloogilisi tähelepanekuid.

- Ohutusküsimused

Takroliimuse ohutuse andmebaas on killustatud ja ebamäärane. Kliinilised uuringud muude näidustuste kohta peale maksa ja neeru siirdamise on olnud küllaltki väikesemahulised ning ilmselt läbi viidud pigem uuringuarsti kui müügiloa hoidja algatusel. Isegi maksa ja neeru siirdamise kohta läbiviidud uuringud olid ainult mõõduka suurusega.

Tuleb märkida, et takroliimus ja tsüklosporiin kalduvad põhjustama tõenäoliselt rohkem glükoositalumatust ja mellitidiabeedi kliinilist avaldumist.

Pikaajalise immunosupressiooni tagajärjel tekkivad infektsioonid ja kasvajate moodustumine võivad aja jooksul sageda, kuid seda küsimust ei käsitletud. Esitati ainult üksikpatsientide või väheste patsientide seisundi registreerimata kirjeldusi erinevate elundite siirdamise näidustuste puhul. Takroliimuse pikaajalist ohutuseprofiili ei ole süstemaatiliselt uuritud.

Ravimi omaduste kokkuvõtte erinevatesse lõikudesse tehti mitu muudatust. Lõik vastunäidustuste kohta (4.3) jäi samaks. Muudeti rasedust ja imetamist käsitleva lõigu sõnastust (4.6), et see oleks selgem ning vastaks suunisele ravimi omaduste kokkuvõtte kohta. Parandati lõikude 4.6 (Rasedus ja imetamine) ja 5.3 (Prekliinilised ohutusandmed) vahelised lahknevused ning lisati teavet meeste viljakuse kohta. Kõrvaltoimeid käsitlev lõik (4.8) viidi kooskõlla suunisega ravimi omaduste kokkuvõtte kohta. Muudeti liigitust ja terminoloogiat vastavalt MedDRA süsteemi organite klassile.

Kasulikkuse/riski kaalutlused

Lähtudes müügiloa hoidja poolt esitatud dokumentatsioonist ja teaduslikust arutelust komitees, leidis ravimpreparaatide komitee, et Prografi ja sellega seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne selle kasutamiseks seoses:

- äratõukereaktsiooni profülaktikaga maksa, neeru või südame võõrsiiriku retsipientidel;
- ravile allumatu äratõukereaktsiooni raviga koos muude immunosupressantidega.

Esildisemenetluse algul määratletud lahknevuste küsimus on lahendatud.

ALUS RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕT(E)TE, MARKEERINGU JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISEKS

Arvestades, et:

- esildisemenetluse eesmärgiks oli ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamine;
- müügiloo hoidjate poolt välja pakutud ravimi omaduste kokkuvõtet, markeeringuid ja infolehte on esitatud dokumentatsiooni ja komitees toimunud teadusliku arutelu alusel hinnatud,

soovitas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee müügilube muuta, kusjuures vastav ravimi omaduste kokkuvõte, markeering ja pakendi infoleht on esitatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee poolt Prografi ja sellega seotud nimetuste kohta esitatud arvamuse III lisas (vt I lisa).

LISA III
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 0,5 mg kõvakapslid
Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 1 mg kõvakapslid
Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 5 mg kõvakapslid

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

[Täidetakse riiklikult]

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äratõukereaktsiooni profülaktika maksa-, neeru- või südamesiirdamise retsiipientidel.

Transplantatsioonijärgse äratõukereaktsiooni pärssimine, mis on resistentne ravile teiste immunosupressiivsete ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi <(Väljamõeldud) nimetus> eeldab hoolikat jälgimist vastava kvalifikatsiooniga ja varustusega personali poolt. Ravimit tohivad määrata ja muudatusi immunosupressiivses ravis teha ainult arstid, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja transplantatsioonipatsientidega.

Üldsõnaline juhend

Allpool toodud soovitatavad algannused on mõeldud kasutamiseks üksnes juhtnõörina.

<(Väljamõeldud) nimetus> annustamine peab eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel individuaalselt iga patsiendi puhul, toetudes kontsentratsiooni jälgimisele veres (vt allpool soovituslik toimiv täisvere minimaalne kontsentratsioon). Kui äratõukereaktsiooni kliinilised sümptomid on selgesti nähtavad, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi muutmist. <(Väljamõeldud) nimetus> saab manustada intravenoosselt ja suukaudselt. Üldiselt võib annustamist alustada suukaudselt; vajadusel manustada kapsli sisu suspendeerituna vees nasogastraalse sondi kaudu.

Postoperatiivse perioodi alguses manustatakse <(Väljamõeldud) nimetus> tavaliselt koos teiste immunosupressiivsete toimeainetega. <(Väljamõeldud) nimetus> annus võib varieeruda sõltuvalt immunosupressiivse raviskeemi valikust.

Manustamisviis

Soovitav on ööpäevane suukaudne annus manustada kaheks annuseks jaotatuna (näiteks hommikul ja õhtul). Kapslid tuleb võtta vahetult peale blistrist eemaldamist. Kapslid tuleb alla neelata koos vedelikuga (eelistatavalt veega).

Üldiselt tuleb kapslid sisse võtta tühja kõhuga või vähemalt 1 tund enne või 2-3 tundi pärast sööki, et saavutada maksimaalne imendumine (vt lõik 5.2).

Annustamise kestus

Et pärssida siiriku äratõuget, tuleb säilitada immunosupressioon; järelikult ei saa anda suukaudse ravi kestuse limiiti.

Soovitavad annused- maksa transplantatsioon

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – täiskasvanud

<(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset ravi tuleb alustada annustest 0,10 – 0,20 mg/kg/päevas, manustades kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada umbes 12 tundi peale operatsiooni lõpetamist.

Kui annust ei saa manustada suukaudselt patsiendi kliinilise seisundi tõttu, tuleb alustada intravenoosse raviga 0,01 – 0,05 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina.

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – lapsed

Suukaudne algannus 0,30 mg/kg/päevas tuleb manustada jaotatult kahe annusena (st hommikul ja õhtul). Kui patsiendi kliiniline seisund välistab suukaudse annustamise, tuleb alustada esialgse intravenoosse annuse 0,05 mg/kg/päevas manustamisega pideva 24-tunnise infusioonina.

Annuse korrigeerimine transplantatsioonijärgsel perioodil täiskasvanutel ja lastel

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning viia patsient üle <(Väljamõeldud) nimetus> monoterapiale. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendava korrigeerimise.

Äratõukereaktsiooni ravi – täiskasvanud ja lapsed

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud suurendatud <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalist kuuri mono/polükloonaalsete antikehadega. Kui täheldatakse toksilisuse sümptomeid (nt tugevalt avaldunud kõrvaltoimed – vt lõik 4.8), tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> annust vähendada. Üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamisele tuleks ravi alustada primaarse immunosupressiooni soovitatava suukaudse algannusega. Ülemineku kohta ravilt tsüklosporiiniga <(Väljamõeldud) nimetus> vt informatsiooni “Annuse kohandamine patsientide erigruppides” alt.

Soovitavad annused- neeru transplantatsioon

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – täiskasvanud

<(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset ravi tuleb alustada annustest 0,20 – 0,30 mg/kg/päevas, manustades kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada umbes 24 tundi peale operatsiooni lõpetamist.

Kui annust ei saa manustada suukaudselt patsiendi kliinilise seisundi tõttu, tuleb alustada intravenoosse raviga 0,05 – 0,1 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina.

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – lapsed

Suukaudne algannus 0,30 mg/kg/päevas tuleb manustada jaotatult kahe annusena (nt hommikul ja õhtul). Kui patsiendi kliiniline seisund välistab suukaudse annustamise, tuleb alustada intravenoosse annuse 0,075 – 0,100 mg/kg/päevas manustamisega pideva 24-tunnise infusioonina.

Annuse korrigeerimine transplantatsioonijärgsel perioodil täiskasvanutel ja lastel

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning minna üle <(Väljamõeldud) nimetus> põhinevale duaalterapiale. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendava korrigeerimise.

Äratõukereaktsiooni ravi – täiskasvanud ja lapsed

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud suurendatud <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalist kuuri mono/polükloonaalsete antikehadega. Kui täheldatakse toksilisuse sümptomeid (nt tugevalt avaldunud kõrvaltoimed – vt lõik 4.8), tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> annust vähendada.

Üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamisele tuleks ravi alustada primaarse immunosupressiooni soovitatava suukaudse algannusega.

Ülemineku kohta ravilt tsüklosporiiniga <(Väljamõeldud) nimetus> vt informatsiooni “Annuse kohandamine patsientide eripopulatsioonides” alt.

Soovitavad annused- südame transplantatsioon

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – täiskasvanud

(Väljamõeldud nimetus) saab kasutada koos antikehade induktsiooniga (mis võimaldab hilisemat ravi algust(Väljamõeldud nimetus)'ga) või teise võimalusena kliiniliselt stabiilsetel patsientidel ilma antikehade induktsioonita.

Antikehade induktsiooni järgselt tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset ravi alustada annustest 0,075 mg/kg/päevas, manustades kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Manustamist tuleb alustada 5 päeva jooksul peale operatsiooni niipea kui patsiendi kliiniline seisund on stabiliseerunud. Kui annust ei saa manustada suukaudselt patsiendi kliinilise seisundi tõttu, tuleb alustada intravenoosset ravi annuses 0,01 - 0,02 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina.

On avaldatud alternatiivne strateegia, mille kohaselt suukaudne takroliimus manustati 12 tundi pärast transplantatsiooni. Sellist meetodit kasutati neil patsientidel, kellel ei olnud organite düsfunktsiooni (nt neerudüsfunktsioon). Sel juhul suukaudne takroliimuse algannus 2 - 4 mg päevas manustati kombinatsioonis siroliimuse ja kortikosteroididega

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – lapsed

Pediaatrias on südame siirdamisel <(Väljamõeldud) nimetus> kasutatud nii antikehade induktsiooniga kui ka ilma.

Ilma antikehade induktsioonita patsientidel, kui <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi alustatakse intravenooselt, on soovitatav lähteannus on 0,03 – 0,05 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina, saavutamaks täisveres takroliimuse sihtkontsentratsiooni 15 – 25 ng/ml. Patsiendid tuleb suukaudsele ravile üle viia niipea kui kliiniliselt võimalik. Suukaudse ravi esimene annus 0,30 mg/kg/päevas tuleb manustada 8 – 12 tundi peale intravenoosse ravi lõpetamist.

Jälgides antikehade induktsiooni, kui <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi alustatakse suukaudselt, on soovitatav algannus 0,01 – 0,03 mg/kg/päevas, manustatuna kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Annuse korrigeerimine transplantatsioonijärgsel perioodil täiskasvanutel ja lastel

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendava korrigeerimise.

Äratõukereaktsiooni ravi – täiskasvanud ja lapsed

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud suurendatud <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalist kuuri mono/polükloonaalsete antikehadega. Täiskasvanud patsientidel üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> tuleks suukaudne algannus 0,15 mg/kg/päevas manustada kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Lapsypatsientidel üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> tuleks suukaudne algannus 0,20 – 0,30 mg/kg/päevas manustada kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Ülemineku kohta ravilt tsüklosporiiniga vt informatsiooni “Annuse kohandamine patsientide eripopulatsioonides” alt.

Soovitatav annustamine – äratõukereaktsiooni ravi, teised siirikud

Kopsu-, pankrease- ja soolesiirdamise korral soovitatavad annused põhinevad piiratud prospektiivse kliinilise uuringu andmetel. Kopsusiirikuga patsientidel on kasutatud <(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset algannust alates 0,10 – 0,15 mg/kg/päevas, kõhunäärmesiirikuga patsientidel suukaudset algannust alates 0,2 mg/kg/päevas ja soolesiiriku korral suukaudset algannust alates 0,3 mg/kg/päevas.

Annuse kohandamine patsientide erigruppides

Maksakahjustusega patsiendid

Tõsise maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine nii, et minimaalset toimivat kontsentratsiooni veres säilitataks soovitavas efektiivses vahemikus.

Neerukahjustusega patsiendid

Kuna neerufunktsioon ei mõjuta takroliimuse farmakokineetikat, pole annuse kohandamine vajalik. Kuna takroliimus omab nefrotoksilist toimet, on soovitatav hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (k.a. seerumi kreatiniinisaldus, kreatiini kliirensi arvutamine ja uriinierituse jälgimine).

Lapsypatsiendid

Üldiselt vajavad lapsypatsiendid 1½ - 2 korda suuremat annust kui täiskasvanud, et saavutada samasugust kontsentratsiooni veres.

Eakad patsiendid

Hetkel puudub tõendusmaterjal, mis viitaks sellele, et eakatel patsientidel tuleks annustamist vastavalt korrigeerida.

Üleminek tsüklosporiinilt

Tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente viiakse tsüklosporiinil põhinevalt ravilt üle <(Väljamõeldud) nimetus> põhinevale ravile (vt lõigud 4.4 ja 4.5). <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi tuleb alustada peale tsüklosporiini kontsentratsiooni määramist veres ja patsiendi kliinilise seisundi hindamist. Praktikas on <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi alustatud 12 – 24 tundi pärast tsüklosporiinravi katkestamist. Peale üleminekut tuleb jätkata tsüklosporiini kontsentratsiooni jälgimist veres, kuna tsüklosporiini kliirens võib olla mõjutatud.

Täisvere sihtkontsentratsiooni soovitused

Annustamine peaks eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel iga patsiendi puhul individuaalselt.

Optimaalse annustamise abiks on olemas mitmed erinevad immuunanalüüsid takroliimuse kontsentratsiooni määramiseks täisveres, kaasaarvatud poolautomaatne mikroosakeseline ensüüm-immuunanalüüs [semiautomated microparticle enzyme immunoassay (MEIA)]. Võrreldes kirjanduses avaldatud kontsentratsioone kliinilises praktikas saadud individuaalsete väärtustega, tuleb olla tähelepanelik ja tunda kasutatud analüüsimeetodeid. Praeguses kliinilises praktikas kasutatakse täisvere kontsentratsioonide jälgimisel immuunanalüüsi meetodeid.

Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres tuleb jälgida transplantatsioonijärgse perioodi vältel. Kui annustamine toimub suu kaudu, peaks minimaalne kontsentratsioon veres saabuma umbes 12 tundi peale annustamist, vahetult enne järgmise annuse manustamist. Kontsentratsiooni jälgimise sagedus veres peaks põhinema kliinilisel vajadusel. Kuna <(Väljamõeldud) nimetus> on madala kliirensiga ravim, siis annustamiskeemi muutmise järgselt võib mööduda mitmeid päevi, enne kui ilmnevad kontsentratsiooni muutused veres. Minimaalseid kontsentratsioone veres tuleb varajases transplantatsioonijärgses perioodis jälgida umbes kaks korda nädalas ja säilitusravi ajal perioodiliselt. Takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone veres tuleb jälgida ka peale annuse kohandamist, immunosupressiivse raviskeemi muutmist või peale samaaegset teiste ravimite manustamist, mis võivad mõjutada takroliimuse kontsentratsioone täisveres (vt lõik 4.5).

Kliiniliste uuringute analüüsist selgub, et enamikke patsiente saab edukalt ravida, kui takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres säilitatakse alla 20 ng/ml. Täisvere kontsentratsioonide interpreteerimisel tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit.

Üldiselt on kliinilises praktikas varajases transplantatsioonijärgses perioodis olnud täisvere minimaalsed kontsentratsioonid maksasiiriku retsipientidel vahemikus 5 – 20 ng/ml ning neeru- ja südamesiirikuga patsientidel vahemikus 10 – 20 ng/ml. Järgneva säilitusravi käigus on maksa-, neeru- ja südamesiirikuga retsipientidel kontsentratsioonid veres olnud üldiselt vahemikus 5 – 15 ng/ml.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus takroliimuse või teiste makroliidide suhtes.

Ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transplantatsioonijärgse perioodi alguses tuleb rutiinses korras jälgida järgmisi parameetreid: vererõhk, EKG, neuroloogiline ja nägemise seisund, tühja kõhuga veresuhkru väärtused, elektrolüüdid (eriti kaalium), maksa- ja neerufunktsiooni kontroll, hematoloogilised parameetrid, koagulatsiooni väärtused ja plasmavalkude määramine. Kui täheldatakse kliiniliselt olulisi muutusi, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi korrigeerimist.

<(Väljamõeldud) nimetus> kasutamisel tuleb hoiduda naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate või muude taimsete preparaatide võtmisest koostoitete ohu tõttu, mis viivad takroliimuse kontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemiseni (vt lõik 4.5).

Kuna kõhulahtisuse korral võib takroliimuse sisaldus veres oluliselt muutuda, soovitatakse sel juhul lisamõetmisi takroliimuse kontsentratsiooni kohta veres.

Tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist tuleb vältida ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Harvadel juhtudel on täheldatud kardiomüopaatiad nagu ventrikulaarset või vaheseina hüpertroofiat. Enamik juhtudest on olnud pöörduvad, esinedes eelkõige lastel, kellel takroliimuse minimaalne

kontsentratsioon veres on palju kõrgem kui soovitud maksimaalne kontsentratsioon. Teised faktorid, kaasaarvatud olemasolev südamehaigus, kortikosteroidide kasutamine, hüpertensioon, neeru- või maksatalitluse häired, infektsioonid, vedeliku ülekoormus ja tursed võivad suurendada nende kliiniliste seisundite tekke riski. Järelikult tuleb kõrge riskiga patsiente, nagu immunosupressiivset ravi saavaid väikesed lapsi jälgida enne ja pärast siirdamist, kasutades protseduure nagu ehkardiograafia või EKG (nt alguses kolme kuu ja seejärel 9-12 kuu järel). Kui ilmnevad kõrvalekalded, tuleb kaaluda <(Väljamõeldud) nimetus>-ravi annuste vähendamist või ravimi vahetamist mõne teise immunosupressiivse toimeaine vastu. Takroliimus võib pikendada QT-intervalli, kuid praegu puudub oluline tõendusmaterjal *torsade de pointes*'i tekke kohta. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kaasasündinud pika QT sündroomi.

<(Väljamõeldud) nimetus> ravitud patsientidel on täheldatud EBV-ga seotud lümfoproliferatiivsete haiguste teket. <(Väljamõeldud) nimetus> -ravile üleviidavatele patsientidele ei tohi samaaegselt manustada antilümfootsütaarseid ravimeid. Väga noortel (< 2 aastat), EBV-VCA-negatiivsetel lastel on täheldatud suurenenud riski lümfoproliferatiivsete haiguste tekkeks. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul enne ravi algust teha EBV-VCA seroloogiline analüüs ning ravi vältel on soovitatav jälgida EBV-PCR. Positiivne EBV-PCR võib esineda mitmeid kuid, kuid ei ole otseselt lümfoproliferatiivse haiguse või lümfoomi näitaja.

Nagu ka teiste immunosupressiivsete ravimite puhul, esineb potentsiaalne oht pahaloomuliste nahamuutuste tekkeks, mistõttu tuleb päikesevalgust ja UV-kiirgust piirata kaitsva riie ja kõrge kaitsefaktoriga päikese filtriga abil.

Nagu ka teiste tugevatoimeliste immunosupressiivsete ravimite puhul, on teisese vähi risk teadmata (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsed koostoimed

Süsteemselt imendunud takroliimus metaboliseeritakse maksas CYP3A4 vahendusel. Samuti on andmeid gastrointestinaalse metabolismi kohta sooleseinas CYP3A4 vahendusel. Samaaegne CYP3A4 pärssivate või indutseerivate ravimitega või ravimtaimede kasutamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi, seeläbi kas suurendada või vähendada takroliimuse kontsentratsiooni veres. Seetõttu on potentsiaalselt CYP3A metabolismi muutvate ainete samaaegsel kasutamisel soovitatav jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres ja korrigeerida vastavalt takroliimuse annuseid, et säiliks samasugune toime (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metabolismi inhibiitorid

Kliiniliselt on takroliimuse kontsentratsiooni suurenemist põhjustanud järgmised ravimid: Tugevaid koostoimeid on täheldatud seenevastaste ravimitega nagu ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool, makroliidantibiootikumi erütromütsiiniga või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Nende ainete samaaegne kasutamine võib vajada takroliimuse annuste vähendamist peaaegu kõigil patsientidel. Nõrgemaid koostoimeid on täheldatud klotrimasooli, klaritromütsiini, josamütsiini, nifedipiini, nikardipiini, diltiaseemi, verapamiili, danasooli, etinüülöstradioli, omeprasooli ja nefasodooniga.

In vitro on järgmised ravimid olnud takroliimuse metabolismi potentsiaalsed inhibiitorid: bromokriptiin, kortisoon, dapsoon, ergotamiin, gestodeen, lidokaiin, mefenütoiin, mikonasool, midasolaam, nilvadipiin, noretindroon, kinidiin, tamoksifeen, (triatsetüül)oleandomütsiin. Greibimahl suurendab takroliimuse kontsentratsiooni veres, mistõttu sellest tuleb hoiduda.

Metabolismi indutseerijad

Kliiniliselt on takroliimuse kontsentratsiooni vähenemist põhjustanud järgmised ravimid: Tugevaid koostoimeid on täheldatud rifampitsiini, fenütoini või hariliku naistepunaga (*Hypericum perforatum*), mis vajab takroliimuse annuste suurendamist peaaegu kõikide patsientide puhul. Kliiniliselt olulisi koostoimeid on täheldatud ka fenobarbitaaliga. Kortikosteroidide säilitusannused vähendavad takroliimuse kontsentratsiooni veres.

Akute äratõukereaktsiooni raviks manustatavad prednisolooni või metüülprednisolooni suured annused toimivad takroliimuse plasmakontsentratsiooni suurendavalt või vähendavalt.

Karbamasepiin, metamisool ja isoniasiid võivad takroliimuse kontsentratsiooni vähendada.

Takroliimuse toime teiste ravimite metabolismile

Takroliimus inhibeerib teadaolevalt CYP3A4; järelikult takroliimuse ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite samaaegne kasutamine võib mõjutada viimaste metabolismi.

Takroliimuse samaaegsel manustamisel pikeneb tsüklosporiini poolväärtusaeg. Lisaks võivad tekkida sünergistlikud/aditiivsed nefrotoksilised toimed. Seetõttu ei soovitata tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Takroliimuse toimel on suurenenud fenütoiini kontsentratsioon veres.

Kuna takroliimuse toimel võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide kliirens, võib hormoonide toime tugevneda, seetõttu tuleb eriti hoolikat valida kontratseptiivseid meetodeid.

Takroliimuse ja statiinide vahelise interaktsiooni kohta on piiratud andmeid. Olemasolevad andmed näitavad, et statiinide farmakokineetika püsib suures osas muutumatuna, kui samal ajal manustada takroliimust.

Loomkatsed on näidanud, et takroliimus võib potentsiaalselt vähendada pentobarbitaali ja antipüriini kliirensit ning pikendada poolväärtusaega.

Muud koostoimed, mille tagajärjel on tekkinud kliiniliselt ebasoodsad toimed

Takroliimuse ja nefro- või neurotoksilise toimega ravimite samaaegsel manustamisel võivad eelmainitud toimed tugevneda (nt aminoglükosiidid, güraasiinhibiitorid, vankomütsiin, kotrimoksasool, NSAID-id, gantsükloviir või atsükloviir).

Nefrotoksilise toime tugevnemist on täheldatud amfoteritsiin B ja ibuprofeeni samaaegsel manustamisel takroliimusega.

Kuna takroliimus-ravi võib põhjustada hüperkaleemiat või süvendada olemasolevat hüperkaleemiat, tuleb vältida kaaliumi suurte annuste või kaaliumi säästvate diureetikumide kasutamist (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon).

Immunosupressandid võivad mõjutada vaktsinatsiooni immuunvastust ja vaktsineerimine ravi ajal takroliimusega võib olla vähem efektiivne. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Seonduvus plasmavalkudega

Takroliimus seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Tuleb arvestada võimalike koostoimetega, kui samaaegselt manustatakse ravimitega, millel on teadaolevalt suur afiinsus plasmavalkude suhtes (nt MSPVAd, suukaudsed antikoagulandid või suukaudsed diabeediravimid).

4.6 Rasedus ja imetamine

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus on võimeline läbima platsentat. Siirdatud organiga patsientidelt saadud väheste andmete põhjal ei ole ilmnunud kahjulike toimete suurenenud riski raseduse kulule ja lõpptulemusele takroliimuse ravi ajal võrreldes teiste immunosupressiivsete ravimitega. Tänapäevaks ei ole saadaval muid epidemioloogilisi andmeid. Ravi vajadusel võib kaaluda takroliimuse kasutamist raseduse ajal, kui ei ole ohutumaid alternatiive ja kui saadav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Pärast *in utero* kokkupuudet ravimiga soovitatakse vastsündinut jälgida takroliimuse võimalike kõrvaltoimete suhtes (eriti toimet neerudele). Esineb enneaegse sünnituse (<37 nädalat) ja hüperkaleemia oht vastsündinutel, mis aga normaliseerub iseeneslikult. Rottidel ja küülikutel põhjustas takroliimus embrüo-loote toksilisust annustes, mis olid toksilised emasloomale (vt lõik 5.3). Rottidel mõjutas takroliimus isasloomade viljakust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus eritub rinnapiima. Kuna ei saa välistada kahjulikke toimeid vastsündinule, ei tohi ema <(Väljamõeldud) nimetus> kuuri ajal imetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Takroliimus võib põhjustada neuroloogilisi ja nägemishäireid. Need toimed võivad potentseeruda, kui <(Väljamõeldud) nimetus> ravi ajal kasutatakse alkoholi.

4.8 Kõrvaltoimed

Immunosupressiivsete ravimite kõrvaltoimeid on sageli olemasoleva haiguse ja samaaegse kompleksse ravi tõttu raske tuvastada.

Paljud allpool toodud ravimi kõrvaltoimed on pöörduvad ja/või annusest sõltuvad. Võrreldes intravenoosse manustamisega on suukaudsel manustamisel kõrvaltoimete ilmnemise risk madalam. Ravimi kõrvaltoimed on allpool järjestatud esinemissageduse vähenemise järjekorras: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000, sealhulgas üksikjuhud).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Nagu ka teiste tugevatoimeliste immunosupressiivsete ravimite puhul, on takroliimust saavatel patsientidel sageli suurenenud risk infektsioonide tekkeks (viirus-, bakteriaalsed, seen- ja algloomadest põhjustatud infektsioonid). Olemasolevate infektsioonide kulg võib raskeneda. Tekkida võivad nii generaliseerunud kui piirdunud infektsioonid.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja

Immuosupressiivset ravi saavatel patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks. Takroliimus-raviga seoses on kirjeldatud healoomulisi ja pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas EBV-ga seotud lümfo proliferatiivseid haigusi ja naha pahaloomulisi kasvaja.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, leukotsütoos, kõrvalekalded erütrotsüütide analüüsides
Aeg-ajalt: koagulopaatia, kõrvalekalded hüübimis- ja veritsusanalüüsides, pantsütopeenia, neutropeenia
Harv: trombootiline trombotsütopeeniline purpur, hüpoprotrombineemia

Immuunsüsteemi häired

Takroliimust saavatel patsientidel on täheldatud allergilisi ja anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4).

Endokriinsed häired

Harv: hirsutism

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüperglükeemilised seisundid, suhkurtõbi, hüperkaleemia
Sage: hüpomagneseemia, hüpofosfateemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia, vedeliku ülekoormus, hüperurikeemia, söögiisu vähenemine, isutus, metaboolne atsidoos, hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, muud elektrolüütide tasakaalu muutused
Aeg-ajalt: dehüdratsioon, hüpoproteineemia, hüperfosfateemia, hüpopglükeemia

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unetus
Sage: ärevuse sümptomid, segasus ja desorientatsioon, depressioon, alanenud meeleolu, meeleolu muutused, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired
Aeg-ajalt: psühhootiline häire

Närvisüsteemi häired

Väga sage: treemor, peavalu
Sage: krambid, teadvuse häired, paresteesiad ja düsesteesiad, perifeersed neuropaatiad, peeringlus, kirjaoskuse halvenemine, närvisüsteemi häired
Aeg-ajalt: kooma, ajuverevalumid ja tserebrovaskulaarsed atakid, paralüüs ja parees, entsefalopaatia, kõne- ja keelemuutused, amneesia
Harv: hüpertoonia
Väga harv: müasteenia

Silma kahjustused

Sage: ähmane nägemine, valguskartus, silma kahjustused
Aeg-ajalt: katarakt
Harv: pimedus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: kohin kõrvus
Aeg-ajalt: hüpoakuusia
Harv: neurosensoorne kurtus
Väga harv: kuulmislangu

Südame häired

Sage: südame isheemiatõbi, tahhükardia
Aeg-ajalt: ventrikulaarsed arütmiaid ja südameseiskus, südamepuudulikkus, kardiomiopaatiaid, ventrikulaarne hüpertroofia, supraventrikulaarsed arütmiaid, südamepekslemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused
Harv: perikardi efusioon
Väga harv: ehhokardiogrammi muutused

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpertensioon
Sage: hemorraagia, trombemboolsed ja isheemilised tüsistused, perifeersed vaskulaarsed häired, vaskulaarsed hüpotensiivsed häired
Aeg-ajalt: infarkt, jäsemete süvaveenitromboos, šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: hingeldus, parenhümatosne kopsuhaigus, pleura efusioon, farüngiit, kõha, ninakinnisus ja põletikud
Aeg-ajalt: hingamispuudulikkus, hingamisteede häired, astma
Harv: äge respiratoorse distressi sündroom

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus
Sage: seedetrakti põletikulised haigused, seedetrakti haavand või perforatsioon, seedetrakti verejooksud, stomatiit ja haavandid, astsiit, oksendamise, seedetrakti- ja kõhuvalud, düspeptilised nähud ja sümptomid, kõhukinnisus, kõhupuhitus ja kõhu esilevõlvumine, vedel iste, seedetrakti nähud ja sümptomid
Aeg-ajalt: paralüütiline iileus, peritoniit, äge ja krooniline pankreatiit, vere amülaasisalduse suurenemine, gastroösofageaalne reflukshaigus, maotühjenemise häired
Harv: subiileus, pankrease pseudotsüst

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide aktiivsuse ja maksafunktsiooni muutused, kolestaas ja ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus ja hepatiit, kolangiit
Harv: maksaarteri tromboos, venooklusiivne maksahaigus
Väga harv: maksapuudulikkus, sapijuha stenoos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: sügelus, lööve, alopeetsia, akne, suurenenud higistamine
Aeg-ajalt: dermatiit, valgustundlikkus
Harv: toksiline epidermise nekrolüüs (Lyelli sündroom)
Väga harv: Stevens-Johnsoni sündroom

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesvalu, lihaskrambid, jäseme valu, seljavalu
Aeg-ajalt: liigeskahjustused

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: neerukahjustus
Sage: neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, oliguuria, neerutorukeste nekroos, toksiline nefropaatia, kuseteede häired, põie ja ureetra sümptomid
Aeg-ajalt: anuuria, hemolüütilis-ureemiline sündroom
Väga harv: nefropaatia, hemorraagiline tsüstiit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: düsmenorröa ja emaka veritsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: asteenilised seisundid, palavik, tursed, valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, kehatemperatuuri tajumise häired
Aeg-ajalt: hulgiorganpuudulikkus, gripilaadne haigus, temperatuuritalumatus, survetunne rindkeres, närvilisus, halb enesetunne, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, kaalulangus
Harv: janu, kukkumine, rindkere pingsus, vähenenud liikuvus, haavand
Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage: primaarne siiriku düsfunktsioon

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kogemused piiratud. Teatatud on mitmetest juhuslikest üledoseerimistest; kaasnenud sümptomiteks treemor, peavalu, iiveldus ja oksendamine, infektsioonid, urtikaaria, letargia, vere kusiaine lämmastiku ja seerumi kreatiniinisalduse tõus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Spetsiifilist antidooti <(Väljamõeldud) nimetus> -ravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb abistada üldiste toetavate meetoditega ja sümptomaatilise raviga.

Suure molekulaalu, vähese vesilahustuvuse ja ulatusliku erütrotsüütide ja plasma proteiinidega seostumise tõttu pole takroliimus dialüüsitav. Üksikutel kõrge plasmatasemega patsientidel on toksiliste kontsentratsioonide vähendamisel olnud efektiivsed hemofiltratsioon või –diferatsioon. Suukaudse intoksikatsiooni korral võivad aidata maoloputus ja/või adsorbendid (nt aktiivsüsi), kui neid kasutatakse vahetult pärast manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: makroliidimmuunsupressant, ATC kood: L04AA05

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised efektid

Molekulaarsel tasandil avaldub takroliimuse toime seostumisel tsütosoolse proteiiniga (FKBP12), mis vastutab toimeaine intratsellulaarse akumulatsiooni eest. FKBP12-takroliimus kompleks seostub selektiivselt ja konkureerivalt ning inhibeerib kaltsineuriini, põhjustades kaltsiumist sõltuva T-raku signaaliedastuse blokaadi, takistades seeläbi lümfokiini geenide transkriptsiooni.

Takroliimus on väga efektiivne immuunsupressant, mille tõhusust on kontrollitud nii *in vitro* kui ka *in vivo* katsetes.

Eriti pärsib takroliimus tsütotoksiliste lümfotsüütide formeerumist, mis peamiselt vastutavad äratõukereaktsiooni eest. Takroliimus pärsib T-raku aktivatsiooni ja T-helper-rakust sõltuvat B-raku proliferatsiooni, samuti lümfokiinide formeerumist (nagu interleukiin-2,-3 ja γ -interferoon) ja interleukiin-2 retseptori stimulatsiooni.

Esmase organtransplantatsiooni publitseeritud andmete tulemused

<(Väljamõeldud) nimetus> on kujunenud tunnustatud raviks primaarse immunosupressandina peale kõhunäärme-, kopsu- ja soolesiirdamist. Tulevikus avaldatavates uuringutes analüüsiti takroliimust primaarse immunosupressandina ligikaudu 175 patsiendil peale kopsu-, 475 patsiendil peale kõhunäärme- ja 630 patsiendil peale soolesiirdamist. Nendest avaldatud uuringutest ilmnevad sarnased takroliimuse ohutuse andmed võrreldes suurtes uuringutes kirjeldatuga, kus takroliimust kasutati esmase ravina peale maksa-, neeru- ja südamesiirdamist. Suurte uuringute efektiivsuse tulemused olenevalt näidustusest on esitatud lühidalt allpool.

Kopsusiirdamine

Hiljutise multitsentrilise uuringu vaheanalüüsis vaadeldi 110 patsienti, kes läbisid 1:1 randomiseeritud uuringu takroliimuse või tsüklosporiiniga. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse pidevinfusioonina alates annusest 0,01-0,03 mg/kg/päevas ja suukaudselt manustati takroliimust alates annusest 0,05-0,3 mg/kg/päevas. Takroliimusega ravitud patsientidel täheldati võrreldes tsüklosporiiniga ravitud patsientidega vähem akuutse äratõukereaktsiooni episoodi (11,5% versus 22,6%), vähem kroonilise äratõukereaktsiooni juhte ja ummistavat bronhioliiti (2,86% versus 8,57%) esimese transplantatsioonijärgse aasta jooksul. Patsiendi esimese aasta elulemus oli takroliimuse grupis (80,8%) ja tsüklosporiini grupis (83%) (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Teises randomiseeritud uuringus osales 66 takroliimuse raviga patsienti ja 67 tsüklosporiini raviga patsienti. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse pidevinfusioonina alates annusest 0,025 mg/kg/päevas ja suukaudselt manustati takroliimust alates annusest 0,15 mg/kg/päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega kuni toimiva minimaalse kontsentratsioonini 10-20 ng/ml. Patsiendi esimese aasta elulemus oli takroliimuse grupis (83%) ja tsüklosporiini grupis (71%), teise aasta elulemus oli vastavalt 76% ja 66%. Akuutse äratõukereaktsiooni episoodid 100 patsiendi kohta päevades oli arvuliselt väiksemad takroliimuse grupis (0,85 episoodi) võrreldes tsüklosporiini grupiga (1,09 episoodi).

Oblitereeriv bronhioliit avaldus takroliimuse grupis 21,7% patsientidest võrreldes tsüklosporiini grupiga 38,0% patsientidest ($p=0,025$). Märkimisväärselt rohkem vajasisid tsüklosporiini raviga patsiendid ($n=13$) ravi vahetust takroliimuse vastu, kui takroliimuse raviga patsiendid ($n=2$) ($p=0,02$) vahetust tsüklosporiini vastu (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Ühes täiendavas kahetsentrilises uuringus randomiseeriti 26 patsienti takroliimuse gruppi ja 24 patsienti tsüklosporiini gruppi. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse pidevinfusioonina alates annusest 0,05 mg/kg/päevas ja suukaudselt manustati takroliimust alates annusest 0,1-0,3 mg/kg/päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega kuni toimiva minimaalse kontsentratsioonini 12-15 ng/ml. Esimese aasta elumusaste oli 73,1% takroliimuse grupis ja 79,2% tsüklosporiini grupis. Akuutsete äratõukereaktsioonide puudumine oli takroliimuse grupis kõrgem 6 kuud (57,7% versus 45,8%) ja 1 aasta peale kopsusiirdamist (50% versus 33,3%) (Treede et al., J.Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Kolm uuringut näitasid sarnast elulemust. Akuutseid äratõukereaktsioone oli arvuliselt vähem takroliimusega kõigis kolmes uuringus ja üks uuringutest näitas takroliimuse puhul märkimisväärselt madalamat oblitereeriva bronhioliidi juhtude arvu.

Kõhunäärme siirdamine

Multitsentriline uuring hõlmas 205 patsienti (samaegselt läbiviidud kõhunäärme-neeru siirdamine), kes randomiseeriti takroliimuse ($n=103$) või tsüklosporiini ($n=102$) gruppi. Protokoll järgi manustati suukaudselt takroliimust annuses 0,2 mg/kg/päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega kuni toimiva minimaalse kontsentratsioonini 8-15 ng/ml 5. päeval ja 5-10 ng/ml 6 kuu pärast. Kõhunäärme siirikuga patsientide elulemus peale esimest aastat oli märkimisväärselt suurem takroliimuse (91,3%) puhul võrreldes tsüklosporiiniga (74,5%) ($p<0,0005$), arvestades asjaolu, et neerusiirikuga patsientide elulemus oli sarnane mõlemas grupis. Lõppkokkuvõttes vahetas 34 patsienti tsüklosporiini ravi takroliimuse vastu, arvestades asjaolu, et ainult 6 takroliimuse raviga patsienti vajasisid alternatiivset ravi (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Soolesiirdamine

Ühetsentrilise kliinilise uuringu publitseeritud andmed takroliimuse kasutamise kohta esmase ravina peale soolesiirdamist näitasid, et 155 takroliimust ja prednisolooni saava patsiendi (65 soolesiirikuga, 75 maksa- ja soolesiirikuga ja 25 multivistseraalse siirdamisega patsienti) protokollitud elulemus oli peale 1. aastat 75%, peale 5. aastat 54% ja peale 10. aastat 42%.

Varasematel aastatel oli takroliimuse initsiaalne suukaudne annus 0,3 mg/kg/päevas. Tulemused muutusid paremaks kasvavate kogemuste najal 11 aasta jooksul. Uuenduste mitmekesisus, nagu varajane Epstein-Barri (EBV) ja CMV infektsioonide avastamine, luuüdi kasvatamine, interleukiin-2 antagonistid daklisumabi täiendav kasutamine, madalamad takroliimuse algannused madalama toimiva kontsentratsiooniga 10-15 ng/ml, ja hiljaaegu siiriku irradiatsioon, aitavad aja jooksul kaasa tulemuste paranemisele selle näidustuse korral (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimestel võib takroliimus imenduda kogu seedetrakti ulatuses. Pärast <(Väljamõeldud) nimetus> kapslite suukaudset manustamist saabub takroliimuse maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 1-3 tunni pärast. Mõnede patsientide puhul ilmneb, et takroliimus imendub pidevalt pikema aja vältel, andes suhteliselt tasase imendumiskõvera. Takroliimuse keskmine oraalne bioaadavus asub vahemikus 20%-25%.

Peale suukaudset annustamist maksasiirikuga patsientidele (0,30 mg/kg/päevas) saavutati <(Väljamõeldud) nimetus> steady-state (püsioleku) kontsentratsioonid enamikel patsientidel 3 päeva jooksul.

Tervetel indiviididel toimivad <(Väljamõeldud) nimetus> 0,5 mg, <(Väljamõeldud) nimetus> 1 mg, ja <(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg kõvakapslid bioekvivalentset, kui neid annustatakse ekvivalentsetes kogustes.

Takroliimuse imendumise kiirus ja ulatus on suurimad tühja kõhuga manustamisel. Toit vähendab nii takroliimuse imendumise kiirust kui ulatust, see toime on enim väljendunud pärast rasvarikast einet. Suure süsivesikusisaldusega eine toime on vähem väljendunud.

Stabiilsetel maksasiirikuga patsientidel vähenes <(Väljamõeldud) nimetus> bioaadavus, kui manustamine toimus peale mõõduka rasvasisaldusega (34% kaloritest) toidu söömist. AUC (27%) ja C_{max} (50%) vähenemine ja t_{max} suurenemine (173%) täisveres olid silmnähtavad.

Stabiilsete neerusiirikuga patsientide uuringus, kus <(Väljamõeldud) nimetus> manustati vahetult pärast standardiseeritud kerget hommikueinet, oli toime suukaudsele bioaadavusele vähem väljendunud. Tähteldati AUC (2 - 12%) ja C_{max} (15 - 38%) vähenemist ning t_{max} suurenemist (38 - 80%) koguveres.

Sapivoolus ei mõjuta <(Väljamõeldud) nimetus> imendumist.

AUC ja täisvere steady-state (püsioleku) minimaalse kontsentratsiooni vahel esineb tugev korrelatsioon. Täisvere minimaalsete kontsentratsioonide jälgimise abil saab hästi hinnata süsteemset toimet.

Jaotumine ja eliminatsioon

Peale intravenooset infusiooni võib takroliimuse dispoitsiooni inimesel kirjeldada bifaasilisena. Süsteemses vereringes seostub takroliimus tugevalt erütrotsüütidega, andes ligikaudu täisvere/plasmakontsentratsiooni jaotumise suhtarvuks 20:1. Vereplasmas seostub takroliimus ulatuslikult (>98,8%) plasmaproteiinidega, peamiselt seerumi albumiiniga ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Takroliimus jaotub organismis ulatuslikult. Plasmakontsentratsioonidel põhinev steady-state (püsioleku) jaotusruumala on ligikaudu 1300 liitrit (terved isikud). Vastavad andmed põhinevad täisverel ulatusid keskmiselt 47,6 liitri.

Takroliimus on madala kliirensiga aine. Tervetel isikutel oli keskmine totaalne keha kliirens (TBC) 2,25 l/h arvestatud täisvere kontsentratsioonide alusel. Täiskasvanutel maksa-, neeru- ja südamesiirikuga patsientidel olid väärtused vastavalt 4,1 l/h, 6,7 l/h ja 3,9 l/h. Maksasiirikuga lapsipatsientidel on TBC ligikaudu kaks korda suurem võrreldes täiskasvanute maksasiirikuga patsientidega. Sellised faktorid nagu madal hematokrit ja proteiinide sisaldus, mis põhjustavad takroliimuse sidumata fraktsiooni tõusu, või kortikosteroidide indutseeritud metabolismi tõus on arvatavasti vastutavad kõrgemate kliirensi väärtuste eest transplantatsiooni järgselt.

Takroliimuse poolväärtusaeg on pikk ja varieeruv. Tervetel isikutel on kogu vere keskmine poolväärtusaeg ligikaudu 43 tundi. Maksasiirikuga täiskasvanutel ja lapsipatsientidel ulatus keskmiselt vastavalt 11,7 tunnini ja 12,4 tunnini, võrreldes täiskasvanute neerusiirikuga patsientidega vastavalt 15,6 tunnini. Kliirensi väärtuste suurenemine mõjutab poolväärtusaja lühenemist transplantatsioonipatsientidel.

Metabolism ja biotransformatsioon

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas, peamiselt tsütokroom P450-3A4 kaudu. Takroliimus metaboliseerub märkimisväärselt ka sooleseinas. Kindlaks on tehtud mitu metaboliiti. Ainult ühel neist on *in vitro* takroliimusega sarnane immunosupressiivne toime. Teistel metaboliitidel on vaid nõrk immunosupressiivne toime või puudub see üldse. Süsteemses vereringes leidub vaid üks inaktiivne metaboliit väikeses kontsentratsioonis. Seetõttu ei mõjuta metaboliidid takroliimuse farmakoloogilist toimet.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt ¹⁴C-märgistatud takroliimuse intravenooset ja suukaudset manustamist eritus enamik radioaktiivsusest väljaheitega. Ligikaudu 2% radioaktiivsusest elimineerus uriiniga. Vähem kui 1% muutumatu kujul takroliimust määrati kindlaks uriinis ja väljaheites, viidates, et takroliimus metaboliseeritakse enne eliminatsiooni peaaegu täielikult; sapi olemasolu tagab eliminatsiooni peamist teed pidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja paavianidega läbiviidud toksilisuse uuringutes olid esmased kahjustatud organid neerud ja pankreas. Rottidel põhjustas takroliimus toksilisi toimeid närvisüsteemile ja silmadele. Pöörduvaid kardiotoksilisi toimeid täheldati küülikutel pärast takroliimuse veenisest manustamist.

Embrüofetaalset toksilisust täheldati rottidel ja küülikutel ning need piirdusid emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Rottidel häirus emasloomade reproduktiivne funktsioon (sh poegimine) toksiliste annuste kasutamisel ning järglastel olid vähenenud sünnikaal, elulemus ja kasv.

Rottidel täheldati takroliimuse negatiivset mõju isasloomade viljakusele (spermatoosidide arvu ja liikuvuse vähenemine).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erinõuded hävitamiseks

[Täidetakse riiklikult]

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

[Täidetakse riiklikult]

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äratõukereaktsiooni profülaktika maksa-, neeru- või südamesiirdamise retsipientidel.

Transplantatsioonijärgse äratõukereaktsiooni pärssimine, mis on resistentne ravile teiste immunosupressiivsete ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi <(Väljamõeldud) nimetus> eeldab hoolikat jälgimist vastava kvalifikatsiooniga ja varustusega personali poolt. Ravimit tohivad määrata ja muudatusi immunosupressiivses ravis teha ainult arstid, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja transplantatsioonipatsientidega.

Üldsõnaline juhend

Allpool toodud soovitatavad algannused on mõeldud kasutamiseks üksnes juhtnõõrina.

<(Väljamõeldud) nimetus> annustamine peab eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel individuaalselt iga patsiendi puhul, toetudes kontsentratsiooni jälgimisele veres (vt allpool soovituslik toimiv täisvere minimaalne kontsentratsioon). Kui äratõukereaktsiooni kliinilised sümptomid on selgesti nähtavad, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi muutmist. <(Väljamõeldud) nimetus> saab manustada intravenoosselt ja suukaudselt. Üldiselt võib annustamist alustada suukaudselt; vajadusel manustada kapsli sisu suspendeerituna vees nasogastraalse sondi kaudu.

Postoperatiivse perioodi alguses manustatakse <(Väljamõeldud) nimetus> tavaliselt koos teiste immunosupressiivsete toimeainetega. <(Väljamõeldud) nimetus> annus võib varieeruda sõltuvalt immunosupressiivse raviskeemi valikust.

Manustamisviis

Kontsentraati tohib intravenoosseks infusiooniks kasutada ainult pärast lahendamist sobiva kandjalahusega (vt lõik 6.6).

Annustamise kestus

Patsiendid tuleb intravenoosselt ravilt üle viia suukaudsele ravile niipea, kui individuaalne olukord võimaldab. Intravenoosne ravi ei tohi kesta kauem kui 7 päeva.

Soovitatavad annused- maksa transplantatsioon

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – täiskasvanud

<(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset ravi tuleb alustada annustest 0,10 – 0,20 mg/kg/päevas, manustades kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada umbes 12 tundi peale operatsiooni lõpetamist.

Kui annust ei saa manustada suukaudselt patsiendi kliinilise seisundi tõttu, tuleb alustada intravenoosse raviga 0,01 – 0,05 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina.

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – lapsed

Suukaudne algannus 0,30 mg/kg/päevas tuleb manustada jaotatult kahe annusena (st hommikul ja õhtul). Kui patsiendi kliiniline seisund välistab suukaudse annustamise, tuleb alustada esialgse intravenoosse annuse 0,05 mg/kg/päevas manustamisega pideva 24-tunnise infusioonina.

Annuse korrigeerimine transplantatsioonijärgsel perioodil täiskasvanutel ja lastel

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning viia patsient üle <(Väljamõeldud) nimetus> monoterapiale. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendava korrigeerimise.

Äratõukereaktsiooni ravi – täiskasvanud ja lapsed

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud suurendatud <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalist kuuri mono/polükloonaalsete antikehadega. Kui täheldatakse toksilisuse sümptomeid (nt tugevalt avaldunud kõrvaltoimed – vt lõik 4.8), tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> annust vähendada. Üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamisele tuleks ravi alustada primaarse immunosupressiooni soovitatava suukaudse algannusega. Ülemineku kohta ravilt tsüklosporiiniga <(Väljamõeldud) nimetus> vt informatsiooni “Annuse kohandamine patsientide erigruppides” alt.

Soovitavad annused- neeru transplantatsioon

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – täiskasvanud

<(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset ravi tuleb alustada annustest 0,20 – 0,30 mg/kg/päevas, manustades kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada umbes 24 tundi peale operatsiooni lõpetamist.

Kui annust ei saa manustada suukaudselt patsiendi kliinilise seisundi tõttu, tuleb alustada intravenoosse raviga 0,05 – 0,1 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina.

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – lapsed

Suukaudne algannus 0,30 mg/kg/päevas tuleb manustada jaotatult kahe annusena (nt hommikul ja õhtul). Kui patsiendi kliiniline seisund välistab suukaudse annustamise, tuleb alustada intravenoosse annuse 0,075 – 0,100 mg/kg/päevas manustamisega pideva 24-tunnise infusioonina.

Annuse korrigeerimine transplantatsioonijärgsel perioodil täiskasvanutel ja lastel

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning minna üle <(Väljamõeldud) nimetus> põhinevale duaalterapiale. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendava korrigeerimise.

Äratõukereaktsiooni ravi – täiskasvanud ja lapsed

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud suurendatud <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalist kuuri mono/polükloonaalsete antikehadega. Kui täheldatakse toksilisuse sümptomeid (nt tugevalt avaldunud kõrvaltoimed – vt lõik 4.8), tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> annust vähendada.

Üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamisele tuleks ravi alustada primaarse immunosupressiooni soovitatava suukaudse algannusega.

Ülemineku kohta ravilt tsüklosporiiniga <(Väljamõeldud) nimetus> vt informatsiooni “Annuse kohandamine patsientide eripopulatsioonides” alt.

Soovitavad annused- südame transplantatsioon

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – täiskasvanud

<(Väljamõeldud) nimetus> saab kasutada koos antikehade induktsiooniga (mis võimaldab hilisemat ravi algust <(Väljamõeldud) nimetus>’ga) või teise võimalusena kliiniliselt stabiilsetel patsientidel ilma antikehade induktsioonita.

Antikehade induktsiooni järgselt tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset ravi alustada annustest 0,075 mg/kg/päevas, manustades kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Manustamist tuleb alustada 5 päeva jooksul peale operatsiooni niipea kui patsiendi kliiniline seisund on stabiliseerunud. Kui annust ei saa manustada suukaudselt patsiendi kliinilise seisundi tõttu, tuleb alustada intravenooset ravi annuses 0,01 - 0,02 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina. On avaldatud alternatiivne strateegia, mille kohaselt suukaudne takroliimus manustati 12 tundi pärast transplantatsiooni. Sellist meetodit kasutati neil patsientidel, kellel ei olnud organite düsfunktsiooni (nt neerudüsfunktsioon). Sel juhul suukaudne takroliimuse algannus 2 - 4 mg päevas manustati kombinatsioonis siroliimuse ja kortikosteroididega

Transplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika – lapsed

Pediaatrias on südame siirdamisel <(Väljamõeldud) nimetus> kasutatud nii antikehade induktsiooniga kui ka ilma.

Ilma antikehade induktsioonita patsientidel, kui <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi alustatakse intravenooselt, on soovitatav lähteannus on 0,03 – 0,05 mg/kg/päevas pideva 24-tunnise infusioonina, saavutamaks täisveres takroliimuse sihtkontsentratsiooni 15 – 25 ng/ml. Patsiendid tuleb suukaudsele ravile üle viia niipea kui kliiniliselt võimalik. Suukaudse ravi esimene annus 0,30 mg/kg/päevas tuleb manustada 8 – 12 tundi peale intravenoosse ravi lõpetamist.

Jälgides antikehade induktsiooni, kui <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi alustatakse suukaudselt, on soovitatav algannus 0,01 – 0,03 mg/kg/päevas, manustatuna kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Annuse korrigeerimine transplantatsioonijärgsel perioodil täiskasvanutel ja lastel

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid.

Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendava korrigeerimise.

Äratõukereaktsiooni ravi – täiskasvanud ja lapsed

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud suurendatud <(Väljamõeldud) nimetus> annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalist kuuri mono/polükloonaalsete antikehadega.

Täiskasvanud patsientidel üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> tuleks suukaudne algannus 0,15 mg/kg/päevas manustada kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Lapspatsientidel üleminekul <(Väljamõeldud) nimetus> tuleks suukaudne algannus 0,20 – 0,30 mg/kg/päevas manustada kahe eraldi annusena (nt hommikul ja õhtul).

Ülemineku kohta ravilt tsüklosporiiniga vt informatsiooni “Annuse kohandamine patsientide eripopulatsioonides” alt.

Soovitatav annustamine – äratõukereaktsiooni ravi, teised siirikud

Kopsu-, pankrease- ja soolesiirdamise korral soovitatavad annused põhinevad piiratud prospektiivse kliinilise uuringu andmetel. Kopsusiirikuga patsientidel on kasutatud <(Väljamõeldud) nimetus> suukaudset algannust alates 0,10 – 0,15 mg/kg/päevas, kõhunäärmesiirikuga patsientidel suukaudset algannust alates 0,2 mg/kg/päevas ja soolesiiriku korral suukaudset algannust alates 0,3 mg/kg/päevas.

Annuse kohandamine patsientide erigruppides

Maksakahjustusega patsiendid

Tõsise maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine nii, et minimaalset toimivat kontsentratsiooni veres säilitataks soovitavas efektiivses vahemikus.

Neerukahjustusega patsiendid

Kuna neerufunktsioon ei mõjuta takroliimuse farmakokineetikat, pole annuse kohandamine vajalik. Kuna takroliimus omab nefrotoksilist toimet, on soovitatav hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (k.a. seerumi kreatiniinisaldus, kreatiniini kliirensi arvutamine ja uriinierituse jälgimine).

Lapspatsiendid

Üldiselt vajavad lapspatsiendid 1½ - 2 korda suuremat annust kui täiskasvanud, et saavutada samasugust kontsentratsiooni veres.

Eakad patsiendid

Hetkel puudub tõendusmaterjal, mis viitaks sellele, et eakatel patsientidel tuleks annustamist vastavalt korrigeerida.

Üleminek tsüklosporiinilt

Tuleb olla ettevaatlik, kui patsiente viiakse tsüklosporiinil põhinevalt ravilt üle <(Väljamõeldud) nimetus> põhinevale ravile (vt lõigud 4.4 ja 4.5). <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi tuleb alustada peale tsüklosporiini kontsentratsiooni määramist veres ja patsiendi kliinilise seisundi hindamist. Praktikast on <(Väljamõeldud) nimetus> -ravi alustatud 12 – 24 tundi pärast tsüklosporiinravi katkestamist. Peale

üleminekut tuleb jätkata tsüklosporiini kontsentratsiooni jälgimist veres, kuna tsüklosporiini kliirens võib olla mõjutatud.

Täisvere sihtkontsentratsiooni soovitus

Annustamine peaks eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel iga patsiendi puhul individuaalselt.

Esmane annuse tuleb määrata individuaalselt igale patsiendile, lähtudes äratõuke kliinilisest hinnangust ning patsiendi taluvusest.

Optimaalse annustamise abiks on olemas mitmed erinevad immuunanalüüsid takroliimuse kontsentratsiooni määramiseks täisveres, kaasaarvatud poolautomaatne mikroosakeseline ensüüm-immuunanalüüs [semiautomated microparticle enzyme immunoassay (MEIA)]. Võrreldes kirjanduses avaldatud kontsentratsioone kliinilises praktikas saadud individuaalsete väärtustega, tuleb olla tähelepanelik ja tunda kasutatud analüüsimeetodeid. Praeguses kliinilises praktikas kasutatakse täisvere kontsentratsioonide jälgimisel immuunanalüüsi meetodeid.

Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres tuleb jälgida transplantatsioonijärgse perioodi vältel. Kui annustamine toimub suu kaudu, peaks minimaalne kontsentratsioon veres saabuma umbes 12 tundi peale annustamist, vahetult enne järgmise annuse manustamist. Kontsentratsiooni jälgimise sagedus veres peaks põhinema kliinilisel vajadusel. Kuna <(Väljamõeldud) nimetus> on madala kliirensiga ravim, siis annustamisskeemi muutmise järgselt võib mööduda mitmeid päevi, enne kui ilmnevad kontsentratsiooni muutused veres. Minimaalseid kontsentratsioone veres tuleb varajases transplantatsioonijärgses perioodis jälgida umbes kaks korda nädalas ja säilitusravi ajal perioodiliselt. Takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone veres tuleb jälgida ka peale annuse kohandamist, immunosupressiivse raviskeemi muutmist või peale samaaegset teiste ravimite manustamist, mis võivad mõjutada takroliimuse kontsentratsioone täisveres (vt lõik 4.5).

Kliiniliste uuringute analüüsist selgub, et enamikke patsiente saab edukalt ravida, kui takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres säilitatakse alla 20 ng/ml. Täisvere kontsentratsioonide interpreteerimisel tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit.

Üldiselt on kliinilises praktikas varajases transplantatsioonijärgses perioodis olnud täisvere minimaalsed kontsentratsioonid maksasiiriku retsipientidel vahemikus 5 – 20 ng/ml ning neeru- ja südamesiirikuga patsientidel vahemikus 10 – 20 ng/ml. Järgneva säilitusravi käigus on maksa-, neeru- ja südamesiirikuga retsipientidel kontsentratsioonid veres olnud üldiselt vahemikus 5 – 15 ng/ml.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus takroliimuse või teiste makroliidide suhtes.

Ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes <Täidetakse riiklikult abiainete kohta – eriti hüdrogeenitud polüoksüetüleen-kastoorõli või sarnased ühendid.>

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Transplantatsioonijärgse perioodi alguses tuleb rutiinses korras jälgida järgmisi parameetreid: vererõhk, EKG, neuroloogiline ja nägemise seisund, tühja kõhuga veresuhkru väärtused, elektrolüüdid (eriti kaalium), maksa- ja neerufunktsiooni kontroll, hematoloogilised parameetrid, koagulatsiooni väärtused ja plasmavalkude määramine. Kui täheldatakse kliiniliselt olulisi muutusi, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi korrigeerimist.

<(Väljamõeldud) nimetus> kasutamisel tuleb hoiduda naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate või muude taimsete preparaatide võtmisest koostoimete ohu tõttu, mis viivad takroliimuse kontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemiseni (vt lõik 4.5).

Kuna kõhulahtisuse korral võib takroliimuse sisaldus veres oluliselt muutuda, soovitatakse sel juhul lisamõõtmisi takroliimuse kontsentratsiooni kohta veres.

Tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist tuleb vältida ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Harvadel juhtudel on täheldatud kardiomiopaatiaid nagu ventrikulaarset või vaheseina hüpertroofiat. Enamik juhtudest on olnud pöörduvad, esinedes eelkõige lastel, kellel takroliimuse minimaalne kontsentratsioon veres on palju kõrgem kui soovitatud maksimaalne kontsentratsioon. Teised faktorid,

kaasaarvatud olemasolev südamehaigus, kortikosteroidide kasutamine, hüpertensioon, neeru- või maksatalitluse häired, infektsioonid, vedeliku ülekoormus ja tursed võivad suurendada nende kliiniliste seisundite tekke riski. Järelikult tuleb kõrge riskiga patsiente, nagu immunosupressiivset ravi saavaid väikesed lapsi jälgida enne ja pärast siirdamist, kasutades protseduure nagu ehkardiograafia või EKG (nt alguses kolme kuu ja seejärel 9-12 kuu järel). Kui ilmnevad kõrvalekalded, tuleb kaaluda <(Väljamõeldud) nimetus>-ravi annuste vähendamist või ravimi vahetamist mõne teise immunosupressiivse toimeaine vastu. Takroliimus võib pikendada QT-intervalli, kuid praegu puudub oluline tõendusmaterjal *torsade de pointes*'i tekke kohta. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kaasasündinud pika QT sündroomi.

<(Väljamõeldud) nimetus> ravitud patsientidel on täheldatud EBV-ga seotud lümfoproliferatiivsete haiguste teket. <(Väljamõeldud) nimetus> -ravile üleviidavatele patsientidele ei tohi samaaegselt manustada antilümfootsütaarseid ravimeid. Väga noortel (< 2 aastat), EBV-VCA-negatiivsetel lastel on täheldatud suurenenud riski lümfoproliferatiivsete haiguste tekkeks. Seetõttu tuleb nende patsientide puhul enne ravi algust teha EBV-VCA seroloogiline analüüs ning ravi vältel on soovitatav jälgida EBV-PCR. Positiivne EBV-PCR võib esineda mitmeid kuid, kuid ei ole otseselt lümfoproliferatiivse haiguse või lümfoomi näitaja.

Nagu ka teiste immunosupressiivsete ravimite puhul, esineb potentsiaalne oht pahaloomuliste nahamuutuste tekkeks, mistõttu tuleb päikesevalgust ja UV-kiirgust piirata kaitsva riietuse ja kõrge kaitsefaktoriga päikesefiltril abil.

Nagu ka teiste tugevatoimeliste immunosupressiivsete ravimite puhul, on teisese vähi risk teadmata (vt lõik 4.8).

Kui <(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg/ml kontsentrati infusioonilahuse valmistamiseks manustatakse kogemata arteriaalselt või perivaskulaarselt, võib see põhjustada ärritust süstekohas.

[Täidetakse riiklikult abiainete kohta]

<<(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg/ml kontsentrati infusioonilahuse valmistamiseks sisaldab hüdrogeenitud polüoksüetüleen-kastoorõli, mis on põhjustanud anafülaktoideid reaktsioone. Seetõttu peab olema ettevaatlik patsientide puhul, kes on eelnevalt saanud polüoksüetüleen-kastoorõli derivaate sisaldavaid preparaate intravenoosse injektsiooni või infusiooni teel, ning samuti patsientide puhul, kellel esineb eelsoodumus allergia tekkeks. Anafülaksia riski võib vähendada lahjendatud <(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg/ml kontsentrati infusioonilahuse valmistamiseks või antihistamiinikumi eelnev manustamine.

Arvesse tuleb võtta <(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg/ml kontsentrati infusioonilahuse valmistamiseks etanoolisisaldust (638 mg/ml).>

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsed koostoimed

Süsteemselt imendunud takroliimus metaboliseeritakse maksas CYP3A4 vahendusel. Samuti on andmeid gastrointestinaalse metabolismi kohta sooleseinas CYP3A4 vahendusel. Samaaegne CYP3A4 pärssivate või indutseerivate ravimitega või ravimtaimede kasutamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi, seeläbi kas suurendada või vähendada takroliimuse kontsentratsiooni veres. Seetõttu on potentsiaalselt CYP3A metabolismi muutvate ainete samaaegsel kasutamisel soovitatav jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres ja korrigeerida vastavalt takroliimuse annuseid, et säiliks samasugune toime (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Metabolismi inhibiitorid

Kliiniliselt on takroliimuse kontsentratsiooni suurenemist põhjustanud järgmised ravimid: Tugevaid koostoimeid on täheldatud seenevastaste ravimitega nagu ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool, makroliidantibiootikumi erütromütsiiniga või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir). Nende ainete samaaegne kasutamine võib vajada takroliimuse annuste vähendamist peaaegu kõigil patsientidel. Nõrgemaid koostoimeid on täheldatud klotrimasooli, klaritromütsiini, josamütsiini, nifedipiini, nikardipiini, diltiaseemi, verapamiili, danasooli, etinüülöstradiooli, omeprasooli ja nefasodooniga.

In vitro on järgmised ravimid olnud takroliimuse metabolismi potentsiaalsed inhibiitorid: bromokriptiin, kortisoon, dapsoon, ergotamiin, gestodeen, lidokaiin, mefenütoin, mikonasool, midasolaam, nilvadipiin, noretindroon, kinidiin, tamoksifeen, (triatsetüül)oleandomütsiin. Greibimahl suurendab takroliimuse kontsentratsiooni veres, mistõttu sellest tuleb hoiduda.

Metabolismi indutseerijad

Kliiniliselt on takroliimuse kontsentratsiooni vähenemist põhjustanud järgmised ravimid: Tugevaid koostoimeid on täheldatud rifampitsiini, fenütoiini või hariliku naistepunaga (*Hypericum perforatum*), mis vajab takroliimuse annuste suurendamist peaaegu kõikide patsientide puhul. Kliiniliselt olulisi koostoimeid on täheldatud ka fenobarbitaaliga. Kortikosteroidide säilitusannused vähendavad takroliimuse kontsentratsiooni veres. Akuutse äratõukereaktsiooni raviks manustatavad prednisolooni või metüülprednisolooni suured annused toimivad takroliimuse plasmakontsentratsiooni suurendavalt või vähendavalt. Karbamasepiin, metamisool ja isoniasiid võivad takroliimuse kontsentratsiooni vähendada.

Takroliimuse toime teiste ravimite metabolismile

Takroliimus inhibeerib teadaolevalt CYP3A4; järelikult takroliimuse ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite samaaegne kasutamine võib mõjutada viimaste metabolismi. Takroliimuse samaaegsel manustamisel pikeneb tsüklosporiini poolväärtusaeg. Lisaks võivad tekkida sünergistlikud/aditiivsed nefrotoksilised toimed. Seetõttu ei soovitata tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Takroliimuse toimel on suurenenud fenütoiini kontsentratsioon veres. Kuna takroliimuse toimel võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide kliirens, võib hormoonide toime tugevneda, seetõttu tuleb eriti hoolikat valida kontratseptiivseid meetodeid. Takroliimuse ja statiinide vahelise interaktsiooni kohta on piiratud andmeid. Olemasolevad andmed näitavad, et statiinide farmakokineetika püsib suures osas muutumatuna, kui samal ajal manustada takroliimust. Loomkatsed on näidanud, et takroliimus võib potentsiaalselt vähendada pentobarbitaali ja antipüriini kliirensit ning pikendada poolväärtusaega.

Muud koostoimed, mille tagajärjel on tekkinud kliiniliselt ebasoodsad toimed

Takroliimuse ja nefro- või neurotoksilise toimega ravimite samaaegsel manustamisel võivad eelmainitud toimed tugevneda (nt aminoglükosiidid, gürasiiinhibiitorid, vankomütsiin, kotrimoksasool, NSAID-id, gantsükloviir või atsükloviir). Nefrotoksilise toime tugevnemist on täheldatud amfoteritsiin B ja ibuprofeeni samaaegsel manustamisel takroliimusega. Kuna takroliimus-ravi võib põhjustada hüperkaleemiat või süvendada olemasolevat hüperkaleemiat, tuleb vältida kaaliumi suurte annuste või kaaliumi säästvate diureetikumide kasutamist (nt amiloriid, triamtereen või spironolaktoon). Immunosuppressandid võivad mõjutada vaktsinatsiooni immuunvastust ja vaktsineerimine ravi ajal takroliimusega võib olla vähem efektiivne. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Seonduvus plasmavalkudega

Takroliimus seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Tuleb arvestada võimalike koostoimetega, kui samaaegselt manustatakse ravimitega, millel on teadaolevalt suur afiinsus plasmavalkude suhtes (nt MSPVAd, suukaudsed antikoagulandid või suukaudsed diabeediravimid).

4.6 Rasedus ja imetamine

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus on võimeline läbima platsentat. Siirdatud organiga patsientidelt saadud väheste andmete põhjal ei ole ilmnenud kahjulike toimete suurenenud riski raseduse kulule ja lõpptulemusele takroliimuse ravi ajal võrreldes teiste immunosupressiivsete ravimitega. Tänaeks päevaks ei ole saadaval muid epidemioloogilisi andmeid. Ravi vajadusel võib kaaluda takroliimuse kasutamist raseduse ajal, kui ei ole ohutumaid alternatiive ja kui saadav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Pärast *in utero* kokkupuudet ravimiga soovitatakse vastsündinut

jälgida takroliimuse võimalike kõrvaltoimete suhtes (eriti toimet neerudele). Esineb enneaegse sünnituse (<37 nädalat) ja hüperkaleemia oht vastsündinutel, mis aga normaliseerub iseeneslikult. Rottidel ja küülikutel põhjustas takroliimus embrüo-loote toksilisust annustes, mis olid toksilised emasloomale (vt lõik 5.3). Rottidel mõjutas takroliimus isasloomade viljakust (vt lõik 5.3).

Imetamine

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus eritub rinnapiima. Kuna ei saa välistada kahjulikke toimeid vastsündinule, ei tohi ema <(Väljamõeldud) nimetus> kuuri ajal imetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Immunosupressiivsete ravimite kõrvaltoimeid on sageli olemasoleva haiguse ja samaaegse kompleksse ravi tõttu raske tuvastada.

Paljud allpool toodud ravimi kõrvaltoimed on pöörduvad ja/või annusest sõltuvad. Võrreldes intravenoosse manustamisega on suukaudsel manustamisel kõrvaltoimete ilmumise risk madalam. Ravimi kõrvaltoimed on allpool järjestatud esinemissageduse vähenemise järjekorras: väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000, sealhulgas üksikjuhud).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Nagu ka teiste tugevatoimeliste immunosupressiivsete ravimite puhul, on takroliimust saavatel patsientidel sageli suurenenud risk infektsioonide tekkeks (viirus-, bakteriaalsed, seen- ja algloomadest põhjustatud infektsioonid). Olemasolevate infektsioonide kulg võib raskeneda. Tekkida võivad nii generaliseerunud kui piirdunud infektsioonid.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja

Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks. Takroliimus-raviga seoses on kirjeldatud healoomulisi ja pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas EBV-ga seotud lümfo proliferatiivseid haigusi ja naha pahaloomulisi kasvaja.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, leukotsütoos, kõrvalekalded erütrotsüütide analüüsides
Aeg-ajalt: koagulopaatia, kõrvalekalded hüübimis- ja veritsusanalüüsides, pantsütopeenia, neutropeenia
Harv: trombootiline trombotsütopeeniline purpur, hüpoprotrombineemia

Immuunsüsteemi häired

Takroliimust saavatel patsientidel on täheldatud allergilisi ja anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4).

Endokriinsed häired

Harv: hirsutism

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüperglükeemilised seisundid, suhkurtõbi, hüperkaleemia
Sage: hüpomagneemia, hüpofosfateemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia, vedeliku ülekoormus, hüperurikeemia, söögiisu vähenemine, isutus, metaboolne atsidoos, hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, muud elektrolüütide tasakaalu muutused
Aeg-ajalt: dehüdratsioon, hüpoproteineemia, hüperfosfateemia, hüperglükeemia

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unetus
Sage: ärevuse sümptomid, segasus ja desorientatsioon, depressioon, alanenud meeleolu, meeleolu muutused, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired
Aeg-ajalt: psühhootiline häire

Närvisüsteemi häired

Väga sage: treemor, peavalu
Sage: krambid, teadvuse häired, paresteesiad ja düsesteesiad, perifeersed neuropaatiad, peeringlus, kirjaoskuse halvenemine, närvisüsteemi häired
Aeg-ajalt: kooma, ajuverevalumid ja tserebrovaskulaarsed atakid, paralüüs ja parees, entsefalopaatia, kõne- ja keelemuutused, amneesia
Harv: hüpertoonია
Väga harv: müasteenia

Silma kahjustused

Sage: ähmane nägemine, valguskartus, silma kahjustused
Aeg-ajalt: katarakt
Harv: pimedus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: kohin kõrvus
Aeg-ajalt: hüpoakuusia
Harv: neurosensoorne kurtus
Väga harv: kuulmislangus

Südame häired

Sage: südame isheemiatõbi, tahhükardia
Aeg-ajalt: ventrikulaarsed arütmiaid ja südameseiskus, südamepuudulikkus, kardiomüopaatiaid, ventrikulaarne hüpertroofia, supraventrikulaarsed arütmiaid, südamepekslemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused
Harv: perikardi efusioon
Väga harv: ehokardiogrammi muutused

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpertensioon
Sage: hemorraagia, trombemboolsed ja isheemilised tüsistused, perifeersed vaskulaarsed häired, vaskulaarsed hüpotensiivsed häired
Aeg-ajalt: infarkt, jäsemete süvaveenitromboos, šokk

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: hingeldus, parenhümatosne kopsuhaigus, pleura efusioon, farüngiit, kõha, ninakinnisus ja põletikud
Aeg-ajalt: hingamispuudulikkus, hingamisteede häired, astma
Harv: äge respiratoorse distressi sündroom

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus
Sage: seedetrakti põletikulised haigused, seedetrakti haavand või perforatsioon, seedetrakti verejooksud, stomatiit ja haavandid, astsiit, oksendamine, seedetrakti- ja kõhuvalud, düspeptilised nähud ja sümptomid, kõhukinnisus, kõhupuhitus ja kõhu esilevõlvumine, vedel iste, seedetrakti nähud ja sümptomid
Aeg-ajalt: paralüütiline iileus, peritoniit, äge ja krooniline pankreatiit, vere amülaasisalduse suurenemine, gastroösofageaalne reflukshaigus, maotühjenemise häired
Harv: subiileus, pankrease pseudotsüst

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide aktiivsuse ja maksafunktsiooni muutused, kolestaas ja ikterus, hepatotsellulaarne kahjustus ja hepatiit, kolangiit
Harv: maksaarteri tromboos, venooklusiivne maksahaigus
Väga harv: maksapuudulikkus, sapijuha stenoos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: sügelus, lööve, alopeetsia, akne, suurenenud higistamine
Aeg-ajalt: dermatiit, valgustundlikkus
Harv: toksiline epidermise nekrolüüs (Lyelli sündroom)
Väga harv: Stevens-Johnsoni sündroom

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesvalu, lihaskrambid, jäseme valu, seljavalu
Aeg-ajalt: liigesekahjustused

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: neerukahjustus
Sage: neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, oliguuria, neerutorukeste nekroos, toksiline nefropaatia, kuseteede häired, põie ja ureetra sümptomid
Aeg-ajalt: anuuria, hemolüütilis-ureemiline sündroom
Väga harv: nefropaatia, hemorraagiline tsüstiit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: düsmenorröa ja emaka veritsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: asteenilised seisundid, palavik, tursed, valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, kehatemperatuuri tajumise häired
Aeg-ajalt: hulgiorganipuudulikkus, gripilaadne haigus, temperatuuritalumatus, survetunne rindkeres, närvilisus, halb enesetunne, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, kaalulangus
Harv: janu, kukkumine, rindkere pingsus, vähenenud liikuvus, haavand
Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage: primaarne siiriku düsfunktsioon

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kogemused piiratud. Teatatud on mitmetest juhuslikest üledoseerimistest; kaasnenud sümptomiteks treemor, peavalu, iiveldus ja oksendamine, infektsioonid, urtikaaria, letargia, vere kusiaine lämmastiku ja seerumi kreatiniinisalduse tõus, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Spetsiifilist antidooti <(Väljamõeldud) nimetus> -ravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb abistada üldiste toetavate meetoditega ja sümptomaatilise raviga.

Suure molekulaalu, vähese vesilahustuvuse ja ulatusliku erütrotsüütide ja plasma proteiinidega seostumise tõttu pole takroliimus dialüüsitav. Üksikutel kõrge plasmatasemega patsientidel on toksiliste kontsentratsioonide vähendamisel olnud efektiivsed hemofiltratsioon või –difiltratsioon. Suukaudse intoksikatsiooni korral võivad aidata maoloputus ja/või adsorbendid (nt aktiivsüsi), kui neid kasutatakse vahetult pärast manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: makroliidimmuunsupressant, ATC kood: L04AA05

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised efektid

Molekulaarsel tasandil avaldub takroliimuse toime seostumisel tsütosoolse proteiiniga (FKBP12), mis vastutab toimeaine intratsellulaarse akumulatsiooni eest. FKBP12-takroliimus kompleks seostub selektiivselt ja konkureerivalt ning inhibeerib kaltsineuriini, põhjustades kaltsiumist sõltuva T-raku signaaliedastuse blokaadi, takistades seeläbi lümfokiini geenide transkriptsiooni.

Takroliimus on väga efektiivne immunosupressant, mille tõhusust on kontrollitud nii *in vitro* kui ka *in vivo* katsetes.

Eriti pärsib takroliimus tsütotoksiliste lümfotsüütide formeerumist, mis peamiselt vastutavad äratõukereaktsiooni eest. Takroliimus pärsib T-raku aktivatsiooni ja T-helper-rakust sõltuvat B-raku proliferatsiooni, samuti lümfokiinide formeerumist (nagu interleukiin-2,-3 ja γ -interferoon) ja interleukiin-2 retseptori stimulatsiooni.

Esmase organtransplantatsiooni publitseeritud andmete tulemused

<(Väljamõeldud) nimetus> on kujunenud tunnustatud raviks primaarse immunosupressandina peale kõhunäärme-, kopsu- ja soolesiirdamist. Tulevikus avaldatavates uuringutes analüüsiti takroliimust primaarse immunosupressandina ligikaudu 175 patsiendil peale kopsu-, 475 patsiendil peale kõhunäärme- ja 630 patsiendil peale soolesiirdamist. Nendest avaldatud uuringutest ilmnevad sarnased takroliimuse ohutuse andmed võrreldes suurtes uuringutes kirjeldatuga, kus takroliimust kasutati esmase ravina peale maksa-, neeru- ja südamesiirdamist. Suurte uuringute efektiivsuse tulemused olenevalt näidustusest on esitatud lühidalt allpool.

Kopsusiirdamine

Hiljutise multitsentrilise uuringu vaheanalüüsis vaadeldi 110 patsienti, kes läbisid 1:1 randomiseeritud uuringu takroliimuse või tsüklosporiiniga. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse pidevinfusioonina alates annusest 0,01-0,03 mg/kg/päevas ja suukaudselt manustati takroliimust alates annusest 0,05-0,3 mg/kg/päevas. Takroliimusega ravitud patsientidel täheldati võrreldes tsüklosporiiniga ravitud patsientidega vähem akuutse äratõukereaktsiooni episoodide (11,5% versus 22,6%), vähem kroonilise äratõukereaktsiooni juhte ja ummistavat bronhioliiti (2,86% versus 8,57%) esimese transplantatsioonijärgse aasta jooksul. Patsiendi esimese aasta elulemus oli takroliimuse grupis (80,8%) ja tsüklosporiini grupis (83%) (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Teises randomiseeritud uuringus osales 66 takroliimuse raviga patsienti ja 67 tsüklosporiini raviga patsienti. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse pidevinfusioonina alates annusest 0,025 mg/kg/päevas ja suukaudselt manustati takroliimust alates annusest 0,15 mg/kg/päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega kuni toimiva minimaalse kontsentratsioonini 10-20 ng/ml. Patsiendi esimese aasta elulemus oli takroliimuse grupis (83%) ja tsüklosporiini grupis (71%), teise aasta elulemus oli vastavalt 76% ja 66%. Akuutse äratõukereaktsiooni episoodid 100 patsiendi kohta päevades oli arvuliselt väiksemad takroliimuse grupis (0,85 episoodi) võrreldes tsüklosporiini grupiga (1,09 episoodi).

Oblitereeriv bronhioliit avaldus takroliimuse grupis 21,7% patsientidest võrreldes tsüklosporiini grupiga 38,0% patsientidest ($p=0,025$). Märkimisväärselt rohkem vajasisid tsüklosporiini raviga patsiendid ($n=13$) ravi vahetust takroliimuse vastu, kui takroliimuse raviga patsiendid ($n=2$) ($p=0,02$) vahetust tsüklosporiini vastu (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Ühes täiendavas kahetsentrilises uuringus randomiseeriti 26 patsienti takroliimuse gruppi ja 24 patsienti tsüklosporiini gruppi. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse pidevinfusioonina alates annusest 0,05 mg/kg/päevas ja suukaudselt manustati takroliimust alates annusest 0,1-0,3 mg/kg/päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega kuni toimiva minimaalse kontsentratsioonini 12-15 ng/ml. Esimese aasta elumusaste oli 73,1% takroliimuse grupis ja 79,2% tsüklosporiini grupis. Akuutsete äratõukereaktsioonide puudumine oli takroliimuse grupis kõrgem 6 kuud (57,7% versus 45,8%) ja 1 aasta peale kopsusiirdamist (50% versus 33,3%) (Treede et al., J.Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Kolm uuringut näitasid sarnast elulemust. Akuutseid äratõukereaktsioone oli arvuliselt vähem takroliimusega kõigis kolmes uuringus ja üks uuringutest näitas takroliimuse puhul märkimisväärselt madalamat oblitereeriva bronhioliidi juhtude arvu.

Kõhunäärmesiirdamine

Multitsentriline uuring hõlmas 205 patsienti (samaegselt läbiviidud kõhunäärme-neeru siirdamine), kes randomiseeriti takroliimuse (n=103) või tsüklosporiini (n=102) gruppi. Protokoll järgi manustati suukaudselt takroliimust annuses 0,2 mg/kg/päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega kuni toimiva minimaalse kontsentratsioonini 8-15 ng/ml 5. päeval ja 5-10 ng/ml 6 kuu pärast. Kõhunäärme siirikuga patsientide elulemus peale esimest aastat oli märkimisväärselt suurem takroliimuse (91,3%) puhul võrreldes tsüklosporiiniga (74,5%) ($p < 0,0005$), arvestades asjaolu, et neerusiirikuga patsientide elulemus oli sarnane mõlemas grupis. Lõppkokkuvõttes vahetas 34 patsienti tsüklosporiini ravi takroliimuse vastu, arvestades asjaolu, et ainult 6 takroliimuse raviga patsienti vajasisid alternatiivset ravi (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Soolesiirdamine

Ühetsentrilise kliinilise uuringu publitseeritud andmed takroliimuse kasutamise kohta esmase ravina peale soolesiirdamist näitasid, et 155 takroliimust ja prednisolooni saava patsiendi (65 soolesiirikuga, 75 maksa- ja soolesiirikuga ja 25 multivistseraalse siirdamisega patsienti) protokollitud elulemus oli peale 1. aastat 75%, peale 5. aastat 54% ja peale 10. aastat 42%.

Varasematel aastatel oli takroliimuse initialsaalne suukaudne annus 0,3 mg/kg/päevas. Tulemused muutusid paremaks kasvavate kogemuste najal 11 aasta jooksul. Uuenduste mitmekesisus, nagu varajane Epstein-Barri (EBV) ja CMV infektsioonide avastamine, luuüdi kasvatamine, interleukiin-2 antagonistid daklisumabi täiendav kasutamine, madalamad takroliimuse algannused madalama toimiva kontsentratsiooniga 10-15 ng/ml, ja hiljaaegu siiriku irradiatsioon, aitavad aja jooksul kaasa tulemuste paranemisele selle näidustuse korral (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimestel võib takroliimuse imenduda kogu seedetrakti ulatuses. Pärast <(Väljamõeldud) nimetus> kapslite suukaudset manustamist saabub takroliimuse maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 1-3 tunni pärast. Mõnede patsientide puhul ilmneb, et takroliimuse imendumine pidevalt pikema aja vältel, andes suhteliselt tasase imendumiskõvera. Takroliimuse keskmine oraalne bioaadavus asub vahemikus 20%-25%.

Peale suukaudset annustamist maksasiirikuga patsientidele (0,30 mg/kg/päevas) saavutati <(Väljamõeldud) nimetus> steady-state (püsioleku) kontsentratsioonid enamikel patsientidel 3 päeva jooksul.

Tervetel indiviididel toimivad <(Väljamõeldud) nimetus> 0,5 mg, <(Väljamõeldud) nimetus> 1 mg, ja <(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg kõvakapslid bioekvivalentselt, kui neid annustatakse ekvivalentsetes kogustes.

Takroliimuse imendumise kiirus ja ulatus on suurimad tühja kõhuga manustamisel. Toit vähendab nii takroliimuse imendumise kiirust kui ulatust, see toime on enim väljendunud pärast rasvarikast einet.

Suure süsivesikusisaldusega eine toime on vähem väljendunud.

Stabiilsetel maksasiirikuga patsientidel vähenes <(Väljamõeldud) nimetus> bioaadavus, kui manustamine toimus peale mõõduka rasvasisaldusega (34% kaloritest) toidu söömist. AUC (27%) ja C_{max} (50%) vähenemine ja t_{max} suurenemine (173%) täisveres olid silmnähtavad.

Stabiilsete neurusiiirikuga patsientide uuringus, kus <(Väljamõeldud) nimetus> manustati vahetult pärast standardiseeritud kergest hommikueinet, oli toime suukaudsele bioaadavusele vähem väljendunud. Täheldati AUC (2 - 12%) ja C_{max} (15 - 38%) vähenemist ning t_{max} suurenemist (38 - 80%) koguveres.

Sapivoolumine ei mõjuta <(Väljamõeldud) nimetus> imendumist.

AUC ja täisvere steady-state (püsioleku) minimaalse kontsentratsiooni vahel esineb tugev korrelatsioon. Täisvere minimaalsete kontsentratsioonide jälgimise abil saab hästi hinnata süsteemset toimet.

Jaotumine ja eliminatsioon

Peale intravenooset infusiooni võib takroliimuse dispositsiooni inimesel kirjeldada bifaasilisena. Süsteemses vereringes seostub takroliimuse tugevalt erütrotsüütidega, andes ligikaudu täisvere/plasmakontsentratsiooni jaotumise suhtarvuks 20:1. Vereplasmas seostub takroliimuse ulatuslikult (>98,8%) plasmaproteiinidega, peamiselt seerumi albumiiniga ja happelise α_1 -glükoproteiiniga.

Takroliimus jaotub organismis ulatuslikult. Plasmakontsentratsioonidel põhinev steady-state (püsioleku) jaotusruumala on ligikaudu 1300 liitrit (terved isikud). Vastavad andmed põhinedes täisverel ulatusid keskmiselt 47,6 liitriini.

Takroliimus on madala kliirensiga aine. Tervetel isikutel oli keskmine totaalne keha kliirens (TBC) 2,25 l/h arvestatud täisvere kontsentratsioonide alusel. Täiskasvanutel maksa-, neeru- ja südamesiirikuga patsientidel olid väärtused vastavalt 4,1 l/h, 6,7 l/h ja 3,9 l/h. Maksasiirikuga lapspatsientidel on TBC ligikaudu kaks korda suurem võrreldes täiskasvanute maksasiirikuga patsientidega. Sellised faktorid nagu madal hematokrit ja proteiinide sisaldus, mis põhjustavad takroliimuse sidumata fraktsiooni tõusu, või kortikosteroidide indutseeritud metabolismi tõus on arvatavasti vastutavad kõrgemate kliirensi väärtuste eest transplantatsiooni järgselt.

Takroliimuse poolväärtusaeg on pikk ja varieeruv. Tervetel isikutel on kogu vere keskmine poolväärtusaeg ligikaudu 43 tundi. Maksasiirikuga täiskasvanutel ja lapspatsientidel ulatus keskmiselt vastavalt 11,7 tunnini ja 12,4 tunnini, võrreldes täiskasvanute neerusiirikuga patsientidega vastavalt 15,6 tunnini. Kliirensi väärtuste suurenemine mõjutab poolväärtusaja lühenemist transplantatsioonipatsientidel.

Metabolism ja biotransformatsioon

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas, peamiselt tsütokroom P450-3A4 kaudu. Takroliimus metaboliseerub märkimisväärselt ka sooleseinas. Kindlaks on tehtud mitu metaboliiti. Ainult ühel neist on *in vitro* takroliimusega sarnane immunosupressiivne toime. Teistel metaboliitidel on vaid nõrk immunosupressiivne toime või puudub see üldse. Süsteemeses vereringes leidub vaid üks inaktiivne metaboliit väikeses kontsentratsioonis. Seetõttu ei mõjuta metaboliidid takroliimuse farmakoloogilist toimet.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt ¹⁴C-märgistatud takroliimuse intravenoosset ja suukaudset manustamist eritus enamik radioaktiivsusest väljaheitega. Ligikaudu 2% radioaktiivsusest elimineerus uriiniga. Vähem kui 1% muutumatu kujul takroliimust määrati kindlaks uriinis ja väljaheites, viidates, et takroliimus metaboliseeritakse enne eliminatsiooni peaaegu täielikult; sapi olemasolu tagab eliminatsiooni peamist teed pidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja paavianidega läbiviidud toksilisuse uuringutes olid esmased kahjustatud organid neerud ja pankreas. Rottidel põhjustas takroliimus toksilisi toimeid närvisüsteemile ja silmadele. Pöörduvaid kardiotoksilisi toimeid täheldati küülikutel pärast takroliimuse veenisest manustamist.

Embrüofetaalset toksilisust täheldati rottidel ja küülikutel ning need piirdusid emasloomale toksiliste annuste kasutamisel. Rottidel häiris emasloomade reproduktiivne funktsioon (sh poegimine) toksiliste annuste kasutamisel ning järglastel olid vähenenud sünnikaal, elulemus ja kasv.

Rottidel täheldati takroliimuse negatiivset mõju isasloomade viljakusele (spermatosoidide arvu ja liikuvuse vähenemine).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erinõuded hävitamiseks

[Täidetakse riiklikult]

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP 0,5 mg KAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 0,5 mg kõvakapslid
[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

[Täidetakse riiklikult]

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

FOOLIUMBLISTER 0,5 mg KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 0,5 mg kõvakapslid

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
ALUMIINIUMPAKEND 0,5 mg KAPSLID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 0,5 mg kõvakapslid
[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]
Takroliimus
Peroraalne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse riiklikult]

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 1 mg KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 1 mg kõvakapslid
[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

[Täidetakse riiklikult]

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

FOOLIUMBLISTER 1mg KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 1 mg kõvakapslid
[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]
Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
ALUMIINIUMPAKEND 1 mg KAPSLID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 1 mg kõvakapslid

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

Takroliimus

Peroraalne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse riiklikult]

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 5 mg KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 5 mg kõvakapslid

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Peroraalne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE

ESITATUD NÕUETELE

[Täidetakse riiklikult]

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

FOOLIUMBLISTER 5 mg KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 5 mg kõvakapslid

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. MUU

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
ALUMIINIUMPAKEND 5 mg KAPSLID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 5 mg kõvakapslid
[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]
Takroliimus
Peroraalne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse riiklikult]

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP 5 mg/ml KONSENTRAAT INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 5 mg/ml konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks
[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne.
[Manustamisviis täidetakse riiklikult]
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}
Pärast rekonstitutsiooni: [Täidetakse riiklikult]

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

[Täidetakse riiklikult]

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SILT AMPULLIL 5 mg/ml KONSENTRAAT INFUSIOONILAHUSE VALMISTAMISEKS**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Prograf ja seotud nimetused (Vt Lisa I) 5 mg/ml konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

Takroliimus

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

[Täidetakse riiklikult]

6. MUU

[Täidetakse riiklikult]

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 0,5 mg kõvakapslid

Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 1 mg kõvakapslid

Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 5 mg kõvakapslid

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

Takroliimus

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim see on <(Väljamõeldud) nimetus> ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamist
3. Kuidas <(Väljamõeldud) nimetus> kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas <(Väljamõeldud) nimetus> säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

<(Väljamõeldud) nimetus> kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosuppressantideks. Pärast elundi (nt maksa, neeru, südame) siirdamist püüab organism uut organit ära tõugata. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutatakse organismi immunoreaktsiooni pärssimiseks, et organism saaks siirdatud organi vastu võtta. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutatakse sageli koos teiste ravimitega, mis samuti pärsivad immuunsüsteemi.

Teile võidakse <(Väljamõeldud) nimetus> määrata ka siirdatud maksa, neeru, südame või muu organi käimasoleva äratõuke pärssimiseks või kui eelnevalt kasutatud ravi ei suutnud pärssida siirdamisele järgnenud immunoreaktsiooni.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> KASUTAMIST

Ärge kasutage <(Väljamõeldud) nimetus>

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) takroliimuse või <(Väljamõeldud) nimetus> mõne koostisosa suhtes.
- Kui te olete allergiline (ülitundlik) mõne antibiootikumi suhtes, mis kuulub makroliid-antibiootikumide rühma.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga <(Väljamõeldud) nimetus>

- Te peate <(Väljamõeldud) nimetus> võtma iga päev senikaua, kui vajate immunosupressiooni siirdatud organi äratõuke vältimiseks. Te käite regulaarselt arsti juures kontrollil.
- <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal teeb arst teile teatud aja tagant mitmeid analüüse (sealhulgas veri, uriin, südamedalitlus, nägemis- ja närvisüsteemi uuringud). See on tavaline ning aitab arstil otsustada, milline on teie jaoks sobivaim annus.
- Palun hoiduge igasuguste ravimtaimede, nt naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate või muude taimsete preparaatide võtmisest, kuna see võib mõjutada ravimi toimet ja

- <(Väljamõeldud) nimetus> annust, mida te vajate. Kahtluse korral pidage enne mistahes taimse preparaadi võtmist nõu oma arstiga.
- Kui teil on probleeme maksaga või olete põdenud haigust, mis võis kahjustada teie maksa, palun teavitage sellest oma arsti, kuna see mõjutab teile määratava annuse suurust.
 - Kui teil on kõhulahtisus kauem kui üks päev, palun informeerige oma arsti, kuna võib osutuda vajalikuks korrigeerida teile määratud <(Väljamõeldud) nimetus> annust.
 - Võttes arvesse pahaloomuliste nahamuutuste võimalikku riski immunosupressiivse ravi ajal, peate kandma sobivat kaitseriietust ja kasutama suure kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid, et piirata kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega.
 - Kui te vajate vaksineerimist, palun teavitage sellest eelnevalt oma arsti. Arst soovib teile parima meetodi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (sh ravimtaimepreparaadid).

<(Väljamõeldud) nimetus> sisaldust veres võivad mõjutada teised ravimid, mida te võtate ning samuti võib <(Väljamõeldud) nimetus> võtmine mõjutada teiste ravimite sisaldust veres. Seetõttu võib <(Väljamõeldud) nimetus> annus vajada suurendamist või vähendamist. Eeskätt peate oma arsti teavitama sellest, kui te kasutate või olete hiljuti võtnud järgmisi toimeaineid sisaldavaid ravimeid:

- seenevastased ravimid ja antibiootikumid, eriti niinimetatud makroliidantibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nt ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, klotrimasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin ja rifampitsiin
- HIV proteaasi inhibiitorid, nt ritonaviir
- haavandiravim omeprasool
- hormoonravimid, mis sisaldavad etinüülöstradioli (suukaudsed rasestumisvastased tabletid) või danasooli
- kõrgvererõhu ja südamehaiguste ravimid, nagu nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem ja verapamiil
- ravimid, mis on tuntud statiinide nime all ning mida kasutatakse kõrgeks kolesterooli ja triglüsteriidide langetamiseks
- epilepsiaravimid fenütoiin või fenobarbitaal
- kortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon
- antidepressant nefasodoon
- naistepunaürt (Hypericum perforatum)

<(Väljamõeldud) nimetus> ei tohi võtta koos tsüklosporiiniga.

Arst peab teadma ka seda, kui te võtate <(Väljamõeldud) nimetus> samaaegselt kaaliumipreparaate või kaaliumi säästvaid diureetikume (niinimetatud MSPVAd [mittesteroidsed põletikuvastased ravimid], nt ibuprofeen), antikoagulantide või suukaudseid diabeediravimeid.

Ibuprofeeni, amfoteritsiin B, viirusevastaste ravimite (nt atsükloviiri) võtmisel koos <(Väljamõeldud) nimetus> võivad süveneda neeru- või närvisüsteemi probleemid.

<(Väljamõeldud) nimetus> kasutamine koos toidu ja joogiga

<(Väljamõeldud) nimetus> tuleb üldjuhul võtta tühja kõhuga või vähemalt 1 tund enne või 2 - 3 tundi pärast sööki. Greibist ja greibimahlast tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal hoiduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te planeerite rasedust või arvate, et võite olla rase, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

<(Väljamõeldud) nimetus> eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise perioodil last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esineb pärast <(Väljamõeldud) nimetus> võtmist pearinglust või unisust või probleeme nägemisega. Neid toimeid täheldatakse sagedamini juhul, kui <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal on tarbitud alkoholi.

3. KUIDAS <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> KASUTADA

Võtke <(Väljamõeldud) nimetus> alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Algannuse siirdatud organi äratõuke vältimiseks määrab arst, arvutades selle teie kehakaalu põhjal. Vahetult pärast siirdamist manustatavad algannused jäävad vahemikku

0,075 - 0,30 mg kehakaalu kg kohta päevas,

sõltuvalt siirdatud elundist.

Annus sõltub teie üldseisundist ja sellest, milliseid teisi immunosupressiivseid ravimeid te võtate. Regulaarsed vereanalüüsid on vajalikud õige annuse määramiseks ja annuse korrigeerimiseks teatud aja tagant. Arst vähendab tavaliselt <(Väljamõeldud) nimetus> annust siis, kui teie seisund on stabiliseerunud. Arst ütleb teile täpselt, kui palju ja kui sageli peate kapsleid võtma.

<(Väljamõeldud) nimetus> võetakse suu kaudu kaks korda päevas, tavaliselt hommikul ja õhtul. Kapslid tuleb neelata tervelt koos klaasi veega. Fooliumpakendis olevat kuivatusainet ei tohi alla neelata.

Kui te võtate <(Väljamõeldud) nimetus> rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju, <(Väljamõeldud) nimetus> pöörduge otsekohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate <(Väljamõeldud) nimetus> võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te olete unustanud <(Väljamõeldud) nimetus> kapsleid võtta, siis oodake, kuni on käes järgmise annuse võtmise aeg ja seejärel jätkake nagu varem.

Kui te lõpetate <(Väljamõeldud) nimetus> võtmise

<(Väljamõeldud) nimetus>- ravi lõpetamisel võib suureneda siirdatud organi äratõuke oht. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka <(Väljamõeldud) nimetus> põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste kategooriate järgi:

Väga sage: kõrvaltoimeid esineb rohkem kui ühel patsiendil 10-st.

Sage: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 10-st, kuid rohkem kui ühel patsiendil 100-st.

Aeg-ajalt: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 100-st, kuid rohkem kui ühel patsiendil 1000-st.

Harv: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 1000-st, kuid rohkem kui ühel patsiendil 10000-st.

Väga harv: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 10000-st.

<(Väljamõeldud) nimetus> väldib siirdatud organi äratõukereaktsiooni, kuid samal ajal nõrgestab organismi enda kaitsemehhanismi. Seetõttu ei ole teie organism võimeline tavapärasel viisil infektsioonide vastu võitlema. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal on teil tavalisest suurem võimalus infektsioonide tekkeks.

Kirjeldatud on tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas allergilisi ja anafülaktilisi reaktsioone. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal on kirjeldatud immunosupressiooni tagajärjel tekkinud hea- ja pahaloomulisi kasvajaid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: vererakkude (vereliistakute, punaste või valgete vereliblede) arvu vähenemine, valgevereliblede arvu suurenemine, punavereliblede arvu muutused
Aeg-ajalt: verehüübimise muutused, kõikide vererakkude arvu langus
Harv: verehüüvetest tingitud väikesed nahaverevalumid

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: veresuhkru taseme tõus, suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse suurenemine
Sage: vere magneesiumi-, fosfaadi-, kaaliumi-, kaltsiumi- või naatriumisisalduse vähenemine, vedeliku ülekoormus, kusihaape või lipiidide sisalduse suurenemine veres, söögiisu vähenemine, vere suurenenud happesus, muud veresoolade muutused
Aeg-ajalt: veetustumine, vere valgusisalduse või veresuhkru taseme langus, vere fosfaadisisalduse suurenemine

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unehäired
Sage: ärevusnähud, segasus ja desorientatsioon, depressioon, meeleolu muutused, hirmunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired

Närvisüsteemi häired

Väga sage: värisemine, peavalu
Sage: krambid, teadvuse häired, käte ja jalgade tuimus ja surisemistunne (mõnikord valulik), pearinglus, kirjaoskuse vähenemine, närvisüsteemi häired
Aeg-ajalt: kooma, ajuverevalum, insult, halvatus, ajukahjustus, kõnehäired, mäluprobleemid
Harv: suurenenud lihasjäikus
Väga harv: lihasnõrkus

Silma kahjustused

Sage: ähmane nägemine, suurenenud valgustundlikkus, silma kahjustused
Aeg-ajalt: läätse hägusus
Harv: pimedus

Kõrva kahjustused

Sage: kohin kõrvus
Aeg-ajalt: kuulmislangu
Harv: kurtus

Südame häired

Sage: südame pärgarterite ahenemine, kiirem südametegevus
Aeg-ajalt: südame rütmihäired, südameseiskus, südame vähenenud jõudlus, südamelihase nõrkus, südamelihase suurenemine, südamepekslemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused
Harv: vedeliku kogunemine ümber südame
Väga harv: ehhokardiogrammi muutused

Veresoonte häired

Väga sage: vererõhu tõus
Sage: verejooks, veresoonte osaline või täielik sulgus, vererõhu langus
Aeg-ajalt: verehüüve jäseme veenis, šokk

Hingamisteede häired

Sage: hingeldus, kopsukoe muutused, vedeliku kogunemine ümber kopsu, neelupõletik, köha, gripilaadsed sümptomid
Aeg-ajalt: hingamisraskus, hingamisteede häired, astma
Harv: äge õhupuudus

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus
Sage: põletikud või haavandid, mis põhjustavad kõhuvalu või kõhulahtisust, seedetrakti verejooks, suuõõne põletikud või haavandid, vedeliku kogunemine kõhuõõnes, oksendamine, kõhuvalud, seedehäire, kõhukinnisus, kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, vedel iste, maoprobleemid
Aeg-ajalt: soolesulgus, amülaasensüümi sisalduse suurenemine veres, maosisu tagasivool söögitorru, mao aeglustunud tühjenemine
Harv: kõhunäärme tsüsti moodustumine

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide ja maksatalitluse muutused, nahakollasus maksaprobleemide tõttu, maksakoe kahjustus ja maksapõletik
Harv: maksa verevarustuse häired
Väga harv: maksapuudulikkus, sapijuha ahenemine

Naha kahjustused

Sage: sügelus, lööve, juuste väljalangemine, akne, suurenenud higistamine
Aeg-ajalt: nahapõletik, põletustunne päikesevalgusega kokkupuutel
Harv: tõsine haigus villide tekkega nahal, suuõõnes, silmades ja suguelunditel, suurenenud karvakasv

Luude ja liigeste kahjustused

Sage: liigesvalu, jäsemete valu, seljavalu, lihaskrambid
Aeg-ajalt: liigesekahjustused

Neerude, kuseteede ja suguelundite häired

Väga sage: neeruprobleemid
Sage: neerutalitluse langus, uriinierituse vähenemine, urineerimishäired või valulik urineerimine
Aeg-ajalt: uriinierituse puudumine, valulik menstruatsioon ja ebanormaalne menstruaalne vereeritus
Väga harv: valulik urineerimine koos vere leiuga uriinis

Üldised häired

Sage: üldine nõrkus, palavik, tursed (vedeliku kogunemine), valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) sisalduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, temperatuuritaju häired
Aeg-ajalt: mitme organi puudulikkus, gripilaadne haigus, suurenenud kuuma- ja külmatundlikkus, survetunne rindkeres, närviline või ebatavaline enesetunne, vere laktaatdehüdrogenaasi (ensüüm) aktiivsuse suurenemine, kaalulangus
Harv: janu, kukkumine, rindkere pingsus, vähenenud liikuvus, haavand
Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Siirdatud elundiga seotud häired

Sage: siirdatud elundi ebapiisav talitus

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage <(Väljamõeldud) nimetus> pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA [Täidetakse riiklikult]}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

[Täidetakse riiklikult]

6. LISAINFO

Mida <(Väljamõeldud) nimetus> sisaldab:

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas <(Väljamõeldud) nimetus> välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

Ravimi registreeritud nimetused Euroopa Majanduspiirkonna (EEA) liikmesriikides on järgmised:

Prograf:

Austria, Küpros, Tšehhi Vabariik, Taani, Saksamaa, Kreeka, Hispaania, Soome, Prantsusmaa, Ungari, Iirimaa, Itaalia, Norra, Poola, Portugal, Slovakkia, Sloveenia, Rootsi, Ühendkuningriik.

Prograft:

Belgia, Luksemburg, Holland.

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Prograf ja seotud nimetused (vt Lisa I) 5 mg/ml konsentraat infusioonilahuse valmistamiseks [Vt Lisa I - täidetakse riiklikult] Takroliimus

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim see on <(Väljamõeldud) nimetus> ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamist
3. Kuidas <(Väljamõeldud) nimetus> kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas <(Väljamõeldud) nimetus> säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

<(Väljamõeldud) nimetus> kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosuppressantideks. Pärast elundi (nt maksa, neeru, südame) siirdamist püüab organism uut organit ära tõugata. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutatakse organismi immunoreaktsiooni pärssimiseks, et organism saaks siirdatud organi vastu võtta. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutatakse sageli koos teiste ravimitega, mis samuti pärsivad immuunsüsteemi.

Teile võidakse <(Väljamõeldud) nimetus> määrata ka siirdatud maksa, neeru, südame või muu organi käimasoleva äratõuke pärssimiseks või kui eelnevalt kasutatud ravi ei suutnud pärssida siirdamisele järgnenud immunoreaktsiooni.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> KASUTAMIST

Ärge kasutage <(Väljamõeldud) nimetus>

- Kui te olete allergiline (ülitundlik) takroliimuse või mõne antibiootikumi suhtes, mis kuulub makroliid-antibiootikumide rühma.
- Kui te olete allergiline (ülitundlik) ravimi mõne muu koostisosa suhtes <Täidetakse riiklikult abiainetega kohta - eriti hüdrogeenitud polüoksüetüleen-kastoorõli või sarnaste ainete suhtes.>

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga <(Väljamõeldud) nimetus>

- <(Väljamõeldud) nimetus> saamise ajal teeb arst teile teatud aja tagant mitmeid analüüse (sealhulgas veri, uriin, südamealalitus, nägemis- ja närvisüsteemi uuringud). See on tavaline ning aitab arstil otsustada, milline on teie jaoks sobivaim annus.
- Kui teil on probleeme maksaga või olete põdenud haigust, mis võis kahjustada teie maksa, palun teavitage sellest oma arsti, kuna see mõjutab teile määratava annuse suurust.
- Palun hoiduge igasuguste ravimtaimede, nt naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavate või muude taimsete preparaatide võtmisest, kuna see võib mõjutada ravimi toimet ja <(Väljamõeldud) nimetus> annust, mida te vajate. Kahtluse korral pidage enne mistahes taimse preparaadi võtmist nõu oma arstiga.

- Kui teil on kõhulahtisus kauem kui üks päev, palun informeerige oma arsti, kuna võib osutada vajalikuks korrigeerida teile määratud <(Väljamõeldud) nimetus> annust.
- Võttes arvesse pahaloomuliste nahamuutuste võimalikku riski immunosupressiivse ravi ajal, peate kandma sobivat kaitseriietust ja kasutama suure kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid, et piirata kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega.
- Kui te vajate vaktsineerimist, palun teavitage sellest eelnevalt oma arsti. Arst soovib teile parima meetodi.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid (sh ravimtaimepreparaadid).

<(Väljamõeldud) nimetus> sisaldust veres võivad mõjutada teised ravimid, mida te võtate ning samuti võib <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamine mõjutada teiste ravimite sisaldust veres. Seetõttu võib <(Väljamõeldud) nimetus> annus vajada suurendamist või vähendamist. Eeskätt peate oma arsti teavitama sellest, kui te kasutate või olete hiljuti võtnud järgmisi toimeaineid sisaldavaid ravimeid:

- seenevastased ravimid ja antibiootikumid, eriti niinimetatud makroliidantibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nt ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, klotrimasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin ja rifampitsiin
- HIV proteaasi inhibiitorid, nt ritonaviir
- haavandiravim omeprasool
- hormoonravimid, mis sisaldavad etinüülöstradioli (suukaudsed rasestumisvastased tabletid) või danasooli
- kõrgvererõhu ja südamehaiguste ravimid, nagu nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem ja verapamiil
- ravimid, mis on tuntud statiinide nime all ning mida kasutatakse kõrgeenenud kolesterooli ja triglüsteriidide langetamiseks
- epilepsiaravimid fenütoiin või fenobarbitaal
- kortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon
- antidepressant nefasodoon
- naistepunaürt (*Hypericum perforatum*)

<(Väljamõeldud) nimetus> ei tohi kasutada koos tsüklosporiiniga.

Arst peab teadma ka seda, kui te kasutate <(Väljamõeldud) nimetus> samaaegselt kaaliumipreparaate või kaaliumi säästvaid diureetikume (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon), teatud valuvaigisteid (niinimetatud MSPVAd [mittesteroidsed põletikuvastased ravimid], nt ibuprofeen), antikoagulante või suukaudseid diabeediravimeid.

Ibuprofeeni, amfoteritsiin B, viirusevastaste ravimite (nt atsükloviiri) kasutamisel koos <(Väljamõeldud) nimetus> võivad süveneda neeru- või närvisüsteemi probleemid.

<(Väljamõeldud) nimetus> kasutamine koos toidu ja joogiga

Greibist ja greibimahlast tuleb <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal hoiduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te planeerite rasedust või arvate, et võite olla rase, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

<(Väljamõeldud) nimetus> eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise perioodil last rinnaga toita.

Oluline teave mõningate <(Väljamõeldud) nimetus> koostisainete suhtes

- <(Väljamõeldud) nimetus> sisaldab hüdrokeenitud polüoksüetüleen-kastoorõli, mis võib väikesel arvul patsientidel viia tõsise allergilise reaktsiooni tekkeni. Kui teil on varem sellist probleemi esinenud, palun teavitage sellest oma arsti.
- Tuleb arvestada sellega, et <(Väljamõeldud) nimetus> 5 mg/ml infusioonikontsentraat sisaldab alkoholi (638 mg/ml).

3. KUIDAS <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> KASUTADA

Algannuse siirdatud organi äratõuke vältimiseks määrab arst, arvutades selle teie kehakaalu põhjal. Vahetult pärast siirdamist manustatavad veenisisesed algannused jäävad üldjuhul vahemikku

0,01 - 0,10 mg kehakaalu kg kohta päevas,

sõltuvalt siirdatud elundist.

<(Väljamõeldud) nimetus> tohib veeniinfusiooni teel manustada ainult pärast lahjendamist. Te saate <(Väljamõeldud) nimetus> pideva 24-tunnise infusioonina ning mitte kunagi lühiajalise süstena.

<(Väljamõeldud) nimetus> võib põhjustada kerget ärritust, kui seda ei manustata otse veeni. Ravi <(Väljamõeldud) nimetus> ei tohi kesta üle 7 päeva. Seejärel määrab arst teile <(Väljamõeldud) nimetus> kapslid.

Annus sõltub teie üldseisundist ja sellest, milliseid teisi immunosupressiivseid ravimeid te võtate. Regulaarsed vereanalüüsid on vajalikud õige annuse määramiseks ja annuse korrigeerimiseks teatud aja tagant.

Kui te saate <(Väljamõeldud) nimetus> rohkem kui ette nähtud

Kui te olete saanud liiga palju <(Väljamõeldud) nimetus>, muudab arst teie järgmist annust.

Kui te lõpetate <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise

<(Väljamõeldud) nimetus> -ravi lõpetamisel võib suurenedagi siirdatud organi äratõuke oht. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka <(Väljamõeldud) nimetus> põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed on loetletud järgmiste kategooriate järgi:

Väga sage: kõrvaltoimeid esineb rohkem kui ühel patsiendil 10-st.

Sage: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 10-st, kuid rohkem kui ühel patsiendil 100-st.

Aeg-ajalt: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 100-st, kuid rohkem kui ühel patsiendil 1000-st.

Harv: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 1000-st, kuid rohkem kui ühel patsiendil 10000-st.

Väga harv: kõrvaltoimeid esineb vähem kui ühel patsiendil 10000-st.

<(Väljamõeldud) nimetus> väldib siirdatud organi äratõukereaktsiooni, kuid samal ajal nõrgestab organismi enda kaitsemehhanismi. Seetõttu ei ole teie organism võimeline tavapärasel viisil infektsioonide vastu võitlema. <(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal on teil tavalisest suurem võimalus infektsioonide tekkeks.

Kirjeldatud on tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas allergilisi ja anafülaktilisi reaktsioone.

<(Väljamõeldud) nimetus> kasutamise ajal on kirjeldatud immunosupressiooni tagajärjel tekkinud hea- ja pahaloolumulisi kasvajaid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: vererakkude (vereliistakute, punaste või valgete vereliblede) arvu vähenemine, valgevereliblede arvu suurenemine, punavereliblede arvu muutused

Aeg-ajalt: verehüübimise muutused, kõikide vererakkude arvu langus

Harv: verehüüvetest tingitud väikesed nahaverevalumid

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: veresuhkru taseme tõus, suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse suurenemine
Sage: vere magneesiumi-, fosfaadi-, kaaliumi-, kaltsiumi- või naatriumisisalduse vähenemine, vedeliku ülekoormus, kusihaape või lipiidide sisalduse suurenemine veres, söögiisu vähenemine, vere suurenenud happesus, muud veresoolade muutused
Aeg-ajalt: veetustumine, vere valgusisalduse või veresuhkru taseme langus, vere fosfaadisalduse suurenemine

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unehäired
Sage: ärevusnähud, segasus ja desorientatsioon, depressioon, meeleolu muutused, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired

Närvisüsteemi häired

Väga sage: värisemine, peavalu
Sage: krambid, teadvuse häired, käte ja jalgade tuimus ja surisemistunne (mõnikord valulik), pearinglus, kirjaoskuse vähenemine, närvisüsteemi häired
Aeg-ajalt: kooma, ajuverevalum, insult, halvatus, ajukahjustus, kõnehäired, mälu probleemid
Harv: suurenenud lihasjäikus
Väga harv: lihasnõrkus

Silma kahjustused

Sage: ähmane nägemine, suurenenud valgustundlikkus, silma kahjustused
Aeg-ajalt: läätse hägusus
Harv: pimedus

Kõrva kahjustused

Sage: kohin kõrvus
Aeg-ajalt: kuulmislangus
Harv: kurtus

Südame häired

Sage: südame pärgarterite ahenemine, kiirem südametegevus
Aeg-ajalt: südame rütmihäired, südameseiskus, südame vähenenud jõudlus, südamelihase nõrkus, südamelihase suurenemine, südamepekslemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused
Harv: vedeliku kogunemine ümber südame
Väga harv: ehokardiogrammi muutused

Veresoonte häired

Väga sage: vererõhu tõus
Sage: verejooks, veresoonte osaline või täielik sulgus, vererõhu langus
Aeg-ajalt: verehüüve jäsene veenis, šokk

Hingamisteede häired

Sage: hingeldus, kopsukoe muutused, vedeliku kogunemine ümber kopsu, neelupõletik, köha, gripilaadsed sümptomid
Aeg-ajalt: hingamisraskus, hingamisteede häired, astma
Harv: äge õhupuudus

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus
Sage: põletikud või haavandid, mis põhjustavad kõhuvalu või kõhulahtisust, seedetrakti verejooks, suuõõne põletikud või haavandid, vedeliku kogunemine kõhuõõnes,

oksendamine, kõhuvalud, seedehäire, kõhukinnisus, kõhupuhitus, kõhu esilevõlvumine, vedel iste, maoprobleemid
Aeg-ajalt: soolesulgus, amülaasensüümi sisalduse suurenemine veres, maosisu tagasivool
söögitorru, mao aeglustunud tühjenemine
Harv: kõhunäärmetüsiti moodustumine

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide ja maksatalitluse muutused, nahakollasus maksaprobleemide tõttu, maksakoe kahjustus ja maksapõletik
Harv: maksa verevarustuse häired
Väga harv: maksapuudulikkus, sapijuha ahenemine

Naha kahjustused

Sage: sügelus, lööve, juuste väljalangemine, akne, suurenenud higistamine
Aeg-ajalt: nahapõletik, põletustunne päikesevalgusega kokkupuutel
Harv: tõsine haigus villide tekkega nahal, suuõõnes, silmades ja suguelunditel, suurenenud karvakasv

Luude ja liigeste kahjustused

Sage: liigesvalu, jäsemete valu, seljavalu, lihaskrambid
Aeg-ajalt: liigesekahjustused

Neerude, kuseteede ja suguelundite häired

Väga sage: neeruprobleemid
Sage: neerutalitluse langus, uriinierituse vähenemine, urineerimishäired või valulik urineerimine
Aeg-ajalt: uriinierituse puudumine, valulik menstruatsioon ja ebanormaalne menstruaalne vereeritus
Väga harv: valulik urineerimine koos vere leiuga uriinis

Üldised häired

Sage: üldine nõrkus, palavik, tursed (vedeliku kogunemine), valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) sisalduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, temperatuuritaju häired
Aeg-ajalt: mitme organi puudulikkus, gripilaadne haigus, suurenenud kuuma- ja külmatundlikkus, survetunne rindkeres, närviline või ebatavaline enesetunne, vere laktaatdehüdrogenaasi (ensüüm) aktiivsuse suurenemine, kaalulangus
Harv: janu, kukkumine, rindkere pingsus, vähenenud liikuvus, haavand
Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Siirdatud elundiga seotud häired

Sage: siirdatud elundi ebapiisav talitus

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS <(VÄLJAMÕELDUD) NIMETUS> SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage <(Väljamõeldud) nimetus> pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA [Täidetakse riiklikult]}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

[Täidetakse riiklikult]

6. LISAINFO

Mida <(Väljamõeldud) nimetus> sisaldab:

- Toimeaine on takroliimus.
- Abiained on [Täidetakse riiklikult].

Kuidas <(Väljamõeldud) nimetus> välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

Ravimi registreeritud nimetused Euroopa Majanduspiirkonna (EEA) liikmesriikides on järgmised:

Prograf:

Austria, Küpros, Tšehhi Vabariik, Taani, Saksamaa, Kreeka, Hispaania, Soome, Prantsusmaa, Ungari, Iirimaa, Itaalia, Norra, Poola, Portugal, Slovakkia, Sloveenia, Rootsi, Ühendkuningriik.

Prograft:

Belgia, Luksemburg, Holland.

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}.