

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, <HAKIJASTA> JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA, NORJASSA JA ISLANNISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Itävalta	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Itävalta	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Itävalta	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Itävalta	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Itävalta	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Itävalta	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Itävalta	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograft	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograft	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograft	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograft	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon

Kypros	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kypros	Kypros Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kypros	Kypros Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Tshekki	Kypros Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tshekki	Tshekki Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tshekki	Tshekki Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Tshekki	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tshekki	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Saksa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Saksa	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Tanska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon

Kreikka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreikka	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreikka	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreikka	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Kreikka	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Espanja	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Espanja	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanja	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Espanja	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanja	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Espanja	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Espanja	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Suomi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Ranska	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Ranska	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Ranska	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Ranska	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Ranska	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Ranska	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Unkari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Unkari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Unkari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Unkari	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Irlanti	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanti	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Irlanti	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanti	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Irlanti	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanti	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Irlanti	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanti	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograft	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograft	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograft	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograft	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Alankomaat	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Alankomaat	Prograft	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Alankomaat	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Alankomaat	Prograft	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Alankomaat	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Alankomaat	Prograft	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Alankomaat	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Alankomaat	Prograft	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Norja	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Norja	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Norja	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Norja	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Puola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Puola	81673 München Saksa Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Puola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Puola	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Portugali	Astellas Farma Lda. Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugali	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Astellas Farma Lda. Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugali	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Astellas Farma Lda. Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugali	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Astellas Farma Lda. Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugali	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon

Slovakia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Slovakia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Slovakia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Saksa	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon
Slovenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenia	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Slovenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenia	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Tanska	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon

Yhdistynyt kuningaskunta	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Yhdistynyt kuningaskunta	Prograf	0,5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Yhdistynyt kuningaskunta	Prograf	1 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Yhdistynyt kuningaskunta	Prograf	5 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Yhdistynyt kuningaskunta	Prograf	5 mg/ml	Infuusiokonsentraatti, liuosta varten	Laskimoon

LIITE II

EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON (VALMISTEYHTEENVETOJEN) MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO PROGRAFIN/PROGRAFTIN, KOVAT KAPSELIT JA INFUUSIOKONSENTRAATTI, TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA

Koska alkuperäisen Prograf-valmisteen ja sen rinnakkaisnimien valmisteyhteenveto ei ole sama Euroopan unionin eri jäsenvaltioissa ja koska on tehty toisistaan poikkeavia kansallisia päätöksiä, Prografin ja sen rinnakkaisnimien valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistaminen koko Euroopassa tuli välttämättömäksi.

Fujisawa GmbH, joka toimii kaikkien myyntiluvan haltijoiden (ks. liite I) puolesta, on hakenut yhdenmukaistamista muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaan valmisteilleen Prograf ja sen rinnakkaisnimet, 0,5, 1 ja 5 mg:n kovat kapselit (suun kautta), ja Prograf ja sen rinnakkaisnimet, 5 mg/ml:n infuusiokonsentraatti (laskimoon).

Meneillään olevaan välimiesmenettelyyn ei sisälly laatuäkökohtia. Seuraavia tehoa ja turvallisuutta koskevia kysymyksiä kuitenkin tarkasteltiin:

- Tehoa koskevat kysymykset

Munuaisensiirto:

Takrolimuusin tehoa munuaisensiirrossa on tutkittu useissa tutkimuksissa ja erilaisissa hoito-ohjelmissa, ja sitä voidaan tällä hetkellä pitää sekä primaarisen immunosuppressiivisen hoidon että pelastavan hoidon vakiintuneena vaihtoehtona.

Eri tutkimuksissa oli mukana vähän lapsia, mutta on suoritettu myös yksi satunnaistettu kontrolloitu (syklosporiinin mikroemulsion ja kortikosteroidien ja atsatiopriinin yhdistelmähoidon avulla) kuuden kuukauden pediatrien tutkimus. Yhtenä lasten munuaisiin liittyvän käyttöaiheen ongelmana on kuitenkin pitkäaikaistietojen puute. Asiaa tulisi käsitellä seurantapyynnön avulla.

Aikuisten sydämensiirto:

Takrolimuusi on vakiintunut syklosporiinin vaihtoehdoksi sydämensiirron immunosuppressiossa. Tämä on tapahtunut pääasiassa eri tutkimuskeskuksissa Euroopassa ja Yhdysvalloissa lääkkeestä saadun pitkäaikaisen kokemuksen perusteella. Sydämen- ja keuhkosiirron kansainvälisen järjestön ”The International Society for Heart and Lung Transplantation” (ISHLT) rekisteri vahvistaa myyntiluvan haltijan primaarista sydämensiirtoa koskevan keskeisen tutkimuksen tulokset sekä tulokset, jotka on saatu useista pienistä, yhdessä tutkimuskeskuksessa suoritetuista avoimista satunnaistetuista/satunnaistamattomista tutkimuksista. Näiden tietojen perusteella vaikuttaa siltä, että takrolimuusin teho on todistettu hyvin.

Akuutin hylkimisreaktion hoidossa takrolimuusihoidon on osoitettu joko parantavan merkittävästi hylkimisreaktion EMB:n (endomyocardial biopsy) histologista luokitusta tai aiheuttavan hylkimisreaktion häviämisen. Useimmat tätä käyttöaihetta tukevat tiedot ovat takautuvia, kuten oli odotettavissakin. Avarakatseisempi suhtautuminen käyttöaiheeseen on kuitenkin paikallaan silloin, kun todennäköinen seuraus on uusi elinsiirto tai kuolema.

Lapsipotilaiden sydämensiirto:

Lasten sydämensiirrosta on hajanaisia tietoja, koska niitä suoritetaan vuosittain vain vähäinen määrä. Tästä syystä ISHLT:n vuosikertomus antaa tärkeää lisätietoa lapsille suoritetuista sydämensiirroista. Kuten sekä julkaistut tiedot että ISHLT:n vuosikertomus osoittavat, takrolimuusi voi korvata syklosporiinin primaarisena immunosuppressiivisena hoitona.

Akuutin hylkimisreaktion hoidossa takrolimuusihoidon on osoitettu joko parantavan merkittävästi hylkimisreaktion EMB:n (endomyocardial biopsy) histologista luokitusta tai aiheuttavan

hylkimisreaktion häviämisen. Useimmat tätä käyttöaihetta tukevat tiedot ovat takautuvia, kuten on voitu odottaakin. Avarakatseisempi suhtautuminen käyttöaiheeseen on kuitenkin paikallaan silloin, kun todennäköinen seuraus on uusi elinsiirto tai kuolema.

Maksansiirto:

Useat pienet ja muutamat laajuudeltaan keskiuuret kliiniset tutkimukset osoittavat yhtäpitävästi, että takrolimuusi on tehokas immunosuppressiolääke ylläpitohoitoon, kun sitä käytetään osana usean lääkkeen yhdistelmähoito-ohjelmaa. Syklosporiinin verrattuna sillä näyttää olevan pieni tehoetu. Tätä väitettä tukee myös se, että on enemmän sellaisia pelastavaa hoitoa tarvitsevia potilaita, joilla syklosporiini vaihdetaan takrolimuusiin, kuin niitä, joilla lääke vaihdetaan toisiin päin. Näyttäisi olevan järkevää ottaa huomioon todellinen tilanne, jossa takrolimuusia käytetään immunosuppressiolääkkeenä maksansiirroissa primaareissa tilanteissa ja hätätilanteissa, ja myöntää sille asianmukainen käyttöaihe.

Muut elinsiirrot (keuhko, haima ja ohutsuoli)

Annossuosituksia on annettu muihin elinsiirtoihin liittyvien hyljintäepisodien hoitoon. Nämä keuhko-, haima- ja ohutsuolisiirrepotilaiden annossuosituksia perustuvat kliinisistä prospektiivisistä tutkimuksista saatuihin vähäisiin tietoihin.

Valmisteyhteenvedon esitettiin useita muutoksia, erityisesti kohtaan Käyttöaiheet (4.1) ja kohtaan Annostus ja antotapa (4.2).

Lisäksi sisällytettiin kliinistä farmakologiaa koskevia havaintoja kohtaan Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (4.4), kohtaan Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset (4.5) ja kohtaan Farmakokinetiikka (5.2).

- Turvallisuutta koskevat kysymykset

Takrolimuusin turvallisuutta koskevat tiedot ovat hajanaisia ja epävarmoja. Muita käyttöaiheita kuin maksan- ja munuaisensiirtoa koskevat kliiniset tutkimukset ovat olleet melko suppeita, ja ne näyttävät olleen pikemminkin tutkijoiden kuin myyntiluvan haltijan johtamia tutkimuksia. Maksan- ja munuaisensiirtoa koskevat tutkimuksetkin ovat olleet laajuudeltaan vain keskiuuria.

Huomionarvoinen on takrolimuusin ja syklosporiinin todennäköisesti suurehko taipumus aiheuttaa glukoosi-intoleranssia ja kliinisesti näkyvää diabetes mellitusta.

Pitkäaikaisen immunosuppressiohoidon seuraukset, tulehdukset ja kasvainten muodostuminen, lisääntyvät todennäköisesti ajan myötä, mutta tätä kysymystä ei käsitelty. Esitettiin vain kertomukseen perustuvia kuvauksia yksittäisistä potilaista tai pienestä joukosta potilaita, joiden käyttöaihe olivat erilaiset elinsiirrot. Takrolimuusin pitkäaikaista turvallisuusprofiilia ei ole tutkittu järjestelmällisesti.

Valmisteyhteenvedon eri kohtiin esitettiin useita muutoksia. Vasta-aiheita koskeva kohta (4.3) pidettiin ennallaan. Raskautta ja imetystä koskevaan kohtaan (4.6) esitettiin sanamuodon muutosta selvytyksen lisäämiseksi ja kohdan saattamiseksi yhdenmukaiseksi valmisteyhteenvedon ohjeen kanssa. Kohdan 4.6 (Raskaus ja imetys) ja kohdan 5.3 (Prekliiniset tiedot turvallisuudesta) väliset ristiriitaisuudet on korjattu, ja urosten fertiilitetistä on annettu lisätietoa. Haittavaikutuksia koskeva kohta (4.8) saatettiin yhdenmukaiseksi valmisteyhteenvedon ohjeen kanssa. Luokittelu ja terminologia muutettiin vastaamaan MedDRA -järjestelmän mukaista System Organ Class -terminologiaa.

Hyöty-/riskinäkökohdat

Myyntiluvan haltijan toimittamien asiakirjojen ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella CPMP arvioi, että Prografin ja sen rinnakkaisnimien hyöty-/riskisuhde on suotuisa seuraavissa käyttöaiheissa:

- Siirrännäisen hylkimisreaktion esto allogeenisen maksa-, munuais- tai sydänsiirteen saaneilla potilailla.
- Allogeenista elimensiirtoa seuraavan, muihin immunosuppressiivisiin lääkevalmisteisiin reagoimattoman hylkimisreaktion hoito.

Lausuntopyynnön alussa todetut mielipide-erot on ratkaistu.

VALMISTEYHTEENVEDON (VALMISTEYHTEENVETOJEN), MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- lausuntopyyntö koski valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamista,
- myyntiluvan haltijan ehdottama valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella,

CHMP suositteli niiden valmisteiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat Prografia ja sen rinnakkaisnimiä (ks. liite I) koskevan CHMP:n lausunnon liitteessä III.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 0,5 mg kapseli, kova
Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 1 mg kapseli, kova
Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg kapseli, kova

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirännäisen hylkimisreaktion esto allogeenisen maksa-, munuais- tai sydänsiirteen saaneilla potilailla.

Allogeenista elimensiirtoa seuraavan, muihin immunosuppressiivisiin lääkevalmisteisiin reagoimattoman hylkimisreaktion hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

<(Kauppa)nimi>-hoito vaatii huolellista, asiantuntevan ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Ainoastaan lääkärien, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta, tulee määrätä tätä lääkevalmistetta ja muuttaa immunosuppressiivista hoitoa.

Yleisohjeet

Alla esitetyt aloitusannossuositukset on tarkoitettu vain ohjeiksi. <(Kauppa)nimi>-annostuksen tulee ensisijaisesti perustua yksilölliseen sekä hylkimisreaktion että lääkkeen siedettävyyden kliiniseen arviointiin, joka tapahtuu seuraamalla lääkeaineen pitoisuuksia veressä (tavoitteelliset kokoveren jäännöspitoisuussuositukset on annettu alla). Jos potilaalle ilmaantuu kliinisiä hylkimisreaktion merkkejä, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

<(Kauppa)nimi> voidaan antaa laskimoon tai suun kautta (oraalisesti). Yleensä annostuksen voi aloittaa oraalisesti, tarvittaessa kapselin sisältö voidaan antaa veteen sekoitettuna nenä-mahaletkun avulla.

<(Kauppa)nimi> annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. <(Kauppa)nimi>-annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Antotapa

Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Kapselit on nautittava välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen. Kapselit tulee niellä nesteen (mieluiten veden) kanssa.

Kapselit tulee yleensä antaa tyhjään vatsaan tai viimeistään tunti ennen ateriala tai 2-3 tuntia aterian jälkeen, maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2).

Hoidon kesto

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteen hylkimisen estämiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kestoa täten voida rajata.

Annossuosituksset - Maksansiirto

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto - aikuiset

Oraalisen <(Kauppa)nimi> aloitusannos on 0,10–0,20 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen.

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääkettä annetaan laskimoon 0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen <(Kauppa)nimi>-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen <(Kauppa)nimi>-hoitoon ainoana lääkkeenä. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia <(Kauppa)nimi>-annoksia, lisänä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8),

<(Kauppa)nimi>-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppression suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiini-hoidon vaihtamisesta <(Kauppa)nimi>-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

Annossuosituksset - Munuaisensiirto

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto - aikuiset

Oraalisen <(Kauppa)nimi> aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,05–0,10 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,075–0,100 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen <(Kauppa)nimi>-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen <(Kauppa)nimi> perustuvaan kaksoislääkitykseen. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia <(Kauppa)nimi>-annoksia, lisänä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8),

<(Kauppa)nimi>-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppression suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiini-hoidon vaihtamisesta <(Kauppa)nimi>-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

Annossuositukset - Sydämensiirto

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto - aikuiset

<(Kauppa)nimi>-valmistetta voidaan käyttää vasta-ainevalmisteen kanssa, jolloin <(Kauppa)nimi>-hoito voidaan aloittaa myöhemmin. Potilaille, joiden kliininen tila on vakaa, <(Kauppa)nimi>-valmistetta voidaan antaa ilman vasta-aineita.

Vasta-ainevalmisteiden annon jälkeen aloitetaan oraalinen <(Kauppa)nimi>-hoito; aloitusannos on 0,075 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen annostelu aloitetaan 5 päivän kuluessa kirurgiasta heti, kun potilaan kliininen tila on vakiintunut. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostusta, lääke annetaan laskimoon 0,01 - 0,02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Vaihtoehtoisesti on annettu takrolimuusia oralisesti 12 tunnin ajan siirtoleikkauksen jälkeen. Tätä hoitotapaa sovellettiin potilaisiin, joilla ei ollut elimellistä toimintahäiriötä (esim. munuaisten toimintahäiriötä). Tällöin takrolimuusin oraalinen aloitusannos 2 - 4 mg/vrk yhdistettiin mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin tai sirolimuusiin ja kortikosteroideihin.

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto - lapset

<(Kauppa)nimi> on käytetty sekä vasta-ainevalmisteiden kanssa että niitä ilman sydämensiirron saaneilla lapsipotilailla.

Jos vasta-ainevalmisteita ei ole annettu, <(Kauppa)nimi>-hoito aloitetaan suonensisäisellä annostuksella; suositeltu annos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Kokoveren takrolimuusipitoisuuden tavoitearvo on 15–25 ng/ml . Oraalinen hoito aloitetaan heti kun se on kliinisesti mahdollista. Oraalisen hoidon ensimmäinen annos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se annetaan 8–12 tuntia suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos vasta-ainevalmisteita on annettu ja <(Kauppa)nimi>-hoito aloitetaan suun kautta, suositeltu aloitusannos on 0,10–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen <(Kauppa)nimi>-annoksia yleensä pienennetään. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia <(Kauppa)nimi>-annoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita.

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos aikuisilla on 0,15 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos lapsilla on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta <(Kauppa)nimi>-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

Annossuositukset – hyljintäepisodien hoito, muut allografit

Keuhko-, haima- ja ohutsuolisiirrepotilaiden annossuositukset perustuvat kliinisistä prospektiivisistä tutkimuksista saatuihin vähäisiin tietoihin. <(Kauppa)nimi>-valmistetta on käytetty keuhkosiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,10–0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,3 mg/kg/vrk.

Annosmuutokset erityispotilasryhmissä

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla veren jäännöspitoisuuksien pitämiseksi suositelluissa viiterajoissa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan, annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seurantaa (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsan määrän seuraaminen).

Lapsipotilaat

Samanarvoisten veripitoisuuksien saavuttamiseksi lapsipotilaiden annosten on yleensä oltava 1½–2 kertaa suurempia kuin aikuisten.

Iäkkäät potilaat

Tällä hetkellä ei ole viitteitä siitä, että iäkkäiden potilaiden annoksia tulisi muuttaa.

Siirtyminen pois siklosporiinihoidosta

Varovaisuutta on noudatettava siirrettäessä potilaita siklosporiinihoidosta <(Kauppa)nimi> perustuvaan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). <(Kauppa)nimi>-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos siklosporiinipitoisuudet ovat korkeita. Käytännössä <(Kauppa)nimi>-hoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Kokoveren jäännöspitoisuuksien tavoitesuositukset

Annostuksen tulee pääasiallisesti perustua hyljinnän kliiniseen arvioon ja kunkin potilaan yksilölliseen lääkkeen sietokykyyn.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Näihin kuuluu myös puoliautomaattinen mikropartikkelientsyymi-immuunimääritys (MEIA). Julkaistuissa artikkeleissa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä.

Veren takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee tarkkailla eliminsiirron jälkeisessä vaiheessa. Oraalisen annostelun aikana jäännöspitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veripitoisuuden seurantatiheyden on perustuttava kliinisiin tarpeisiin. Koska <(Kauppa)nimi> -lääkkeen puhdistuma on alhainen, annosmuutokset saattavat näkyä pitoisuuksissa vasta useiden päivien kuluttua. Veren jäännöspitoisuuksia tulee seurata suunnilleen kahdesti viikossa varhaisessa siirronjälkeisessä vaiheessa ja jaksottaisesti ylläpito-hoidon aikana. Veren takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee seurata myös annoksen tai immunosuppressiivisen lääkityksen muutoksen jälkeen tai annettaessa samanaikaisesti aineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tutkimusten analyysi viittaa siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusijäännöspitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tila on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia.

Varhaisen siirronjälkeisen vaiheen kokoveren jäännöspitoisuudet ovat kliinisessä käytännössä olleet 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Myöhemmin ylläpito-hoidon aikana on pyrittävä 5–15 ng/ml veripitoisuuksiin sekä maksan-, munuaisen- että sydämensiirtopotilailla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai muille makrolideille.

Yliherkkyys apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Siirronjälkeisen vaiheen alussa seuraavien parametrien valvonnan on tapahduttava säännönmukaisesti: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näöntutkimus, paastoverensokeri, elektrolyytit (erikoisesti kalium), maksa- ja munuaisfunktio-testit, hematologiset parametrit, koagulaatioarvot ja plasman proteiinimääritykset. Jos kliinisesti merkittäviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen hoito-ohjelman muuttamista on harkittava.

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan interaktion riskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien tai muiden rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää <(Kauppa)nimi>-käytön aikana (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)

Koska ripulitauti saattaa muuttaa veren takrolimuusitasoja huomattavasti, on takrolimuusipitoisuuksien entistä tarkempi seuranta ripulin aikana suositeltavaa.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä tulee välttää ja noudattaa varovaisuutta annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt ensisijaisesti lapsilla, joilla takrolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja maksimipitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja edeema. Niinpä suuren riskin potilaita, erikoisesti nuoria lapsia ja voimakkaasti immunosupprimoituja potilaita, tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukardiografian ja EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.-12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehittyä, on harkittava <(Kauppa)nimi>-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä, mutta merkittävää näyttöä siitä, että se aiheuttaisi kääntyvien kärkien takykardiaa, ei tällä hetkellä ole. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma.

<(Kauppa)nimi>-valmistetta saaville potilaille on raportoitu kehittyvän EBV:hen liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä. Potilaille, jotka on siirretty <(Kauppa)nimi>-hoitoon, ei pidä antaa samanaikaisesti antilymfosyyttihoitoa. Hyvin nuorilla (< 2 vuotta), EBV-VCAseronegatiivisilla potilailla on ilmoitettu olevan suurentunut riski lymfoproliferatiivisten häiriöiden kehittymiselle. Sen vuoksi tässä potilasryhmässä EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen kuin <(Kauppa)nimi>-hoito aloitetaan. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta. EBV-PCR-tutkimuksen avulla. EBV-PCR-tulos saattaa pysyä positiivisena kuukausia eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

Kuten on laita muidenkin immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa, pahanlaatuisten ihomuutosten mahdollisuuden vuoksi altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatekangasta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Kuten muidenkaan tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän vaara ei ole tiedossa (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

Systeemisesti käytettävissä oleva takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4:n välityksellä. Näyttöä on myös gastrointestinaalisesta metaboliasta, joka tapahtuu suoliston seinämässä olevan CYP3A4:n välityksellä. Sellaisten lääkevalmisteiden tai rohdosten, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4-isoentsyymiä, samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja täten suurentaa tai pienentää takrolimuusin pitoisuutta veressä. Jos CYP3A-metaboliaa mahdollisesti muuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, on suositeltavaa seurata takrolimuusin pitoisuutta veressä ja säätää sen annosta siten että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metabolian estäjät

Kliinisesti on todettu seuraavien aineiden nostavan veren takrolimuusitasoja:

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden kanssa kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli, makrolidiantibiootin, erytromysiinin sekä HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri) kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla.

Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin ja nefatsodonin kanssa.

In vitro -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoliini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretindroni, kinidiini, tamoksifeeni, (triasetyyli)oleandomysiini. Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää.

Metaboliainduktorit

Kliinisesti on seuraavien aineiden todettu laskevan veren takrolimuusitasoja: Rifampisiin, fenytoiiniin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on havaittu voimakkaita yhteisvaikutuksia, jotka voivat vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista melkein kaikilla potilailla. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia on todettu myös fenobarbitaalin kanssa. Kortikosteroidien ylläpitoannosten on todettu voivan pienentää takrolimuusin pitoisuuksia veressä. Akuutin hylkimisreaktion hoitoon annetut suuret prednisoloni- ja metyyliprednisoloniannokset voivat sekä suurentaa että pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia. Karbamatsopiini, metamiatsoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4-estäjä, ja siksi samanaikainen takrolimuusin antaminen voi vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden metaboliaan, joiden tiedetään metaboloituvan CYP3A4:n välityksellä.

Siklosporiinin puoliintumisaika pidentyy, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti. Lisäksi voi esiintyä synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella, ja varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäten siten hormoniaaltistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskaudenehkäisy menetelmistä.

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Olemassa olevan tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan. Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja antipyriinin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Muut yhteisvaikutukset, joista on aiheutunut kliinisesti haitallisia vaikutuksia

Takrolimuusin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia (esim. aminoglykosidit, gyraasin estäjät, vankomysiini, trimetopriimisulfametoksatsoli, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, gansikloviiri tai asikloviiri) saattaa lisätä ko. toksisuutta.

Nefrotoksisuuden lisääntymistä on havaittu käytettäessä amfoterisiini B:tä tai ibuprofeenia samanaikaisesti takrolimuusin kanssa.

Koska takrolimuusihoitoon saattaa liittyä hyperkalemiaa tai aikaisempi hyperkalemia saattaa voimistua, kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) on syytä välttää.

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoitoaikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Sitoutuminen proteiineihin

Takrolimuusi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan voimakas affiniteetti plasman proteiineihin (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, oraaliset antikoagulantit sekä oraaliset diabeteslääkkeet) tulee ottaa huomioon.

4.6 Raskaus ja imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan.

Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittatapahtumien vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkkeitä enemmän. Muita epidemiologisia tietoja ei tällä hetkellä ole saatavissa. Mikäli hoito katsotaan välttämättömäksi, takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittavaikutusten varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin).

Ennenaikaisen synnytyksen (<37 viikkoa) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa; hyperkalemia kuitenkin paranee itseksensä.

Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Takrolimuusilla oli vaikutusta urosrottien fertiilitettiin (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Koska vahingollisia vaikutuksia vastasyntyneeseen ei voida poissulkea, imetys tulee lopettaa <(Kauppa)nimi>-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takrolimuusi voi aiheuttaa neurologisia ja näköaistin häiriöitä. Vaikutukset saattavat voimistua, jos <(Kauppa)nimi> käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Immunosuppressiivisiin lääkkeisiin liittyvää haittavaikutusprofiilia on usein vaikea arvioida perussairauden ja useiden muiden lääkkeiden samanaikaisen käytön vuoksi.

Monet seuraavassa listassa luetelluista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai voivat lievittyä annosta pienentämällä. Oraaliseen käyttöön näyttää liittyvän vähemmän haittavaikutuksia kuin laskimonsisäiseen käyttöön. Alla mainitut haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaisesti alenevassa järjestyksessä: erittäin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1 000, <1/100), harvinainen (>1/10 000, <1/1 000), erittäin harvinainen (<1/10 000, mukaan lukien yksittäiset raportit).

Infektiot

Muiden voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden tavoin, takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut vaara saada jokin infektio (virus-, bakteeri-, sieni- tai alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet

Immunosuppressiivisia lääkeaineita saavilla potilailla on suurentunut vaara saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset ihokasvaimet, on raportoitu takrolimuusihoidon liittyen.

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt

yleinen:	anemia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi, epänormaalit tulokset punasolukokeissa
melko harvinainen:	koagulopatiat, epänormaalit tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä, pansytopenia, neutropenia
harvinainen:	tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia

Immuunijärjestelmän häiriöt

Allergisia ja anafylaktoidisia reaktioita on todettu takrolimuusia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Umpierityshäiriöt

harvinainen:	hirsutismi
--------------	------------

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

erittäin yleinen:	hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia
yleinen:	hypomagnesemia, hypofosfatemia, hypokalemia, hypokalsemia, hyponatremia, nesteen kertyminen, hyperurikemia, vähentynyt ruokahalu, anoreksia, metabolinen asidoosi, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, muut elektrolyyttihäiriöt
melko harvinainen:	dehidraatio, hypoproteinemia, hyperfosfatemia, hypoglykemia

Psykkiset häiriöt

erittäin yleinen:	unettomuus
yleinen:	tuskaisuusoireet, sekavuus ja desorientaatio, masennus, mielialan lasku, mielialahäiriöt, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt
melko harvinainen:	psykoottiset häiriöt

Hermoston häiriöt

erittäin yleinen:	vapina, päänsärky
yleinen:	tautikohtaukset, tajunnan tason häiriöt, parestesia ja dysestesia, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, kirjoitushäiriöt, hermoston häiriöt
melko harvinainen:	tajuttomuus, keskushermoston verenvuoto ja aivoverenkierron tapahtumat, paralyysi ja paresi, enkefalopatia, puhe- ja kielelliset häiriöt, amnesia
harvinainen:	hypertonia
erittäin harvinainen:	myastenia

Näköön liittyvät häiriöt

yleinen:	näön hämärtyminen, valonarkuus, silmäoireet
melko harvinainen:	kaihi
harvinainen:	sokeus

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

yleinen:	tinnitus
melko harvinainen:	huonokuuloisuus
harvinainen:	sensorineuraalinen kuurous
erittäin harvinainen:	kuulohäiriöt

Sydänhäiriöt

yleinen:	iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia
melko harvinainen:	kammiooperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, sydänvika, kardiomyopatiat, vasemman kammion liikakasvu, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, sydämentykytys, EKG-muutokset, sykemuutokset,
harvinainen:	perikardiaalinen effuusio
erittäin harvinainen:	ekokardiografiamuutokset

Verisuonistohäiriöt

erittäin yleinen:	hypertensio
yleinen:	verenvuoto, tromboemboliset ja iskeemiset tapahtumat, ääreisverenkiertohäiriöt, verenkiertohäiriöt
melko harvinainen:	infarkti, alaraajojen syvä laskimotukos, sokki

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt

yleinen:	dyspnea, parenkymaaliset keuhkosairaudet, pleuraeffuusio, faryngiitti, yskä, verentungos ja tulehdukset nenässä
melko harvinainen:	hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
harvinainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Ruoansulatuskanavan häiriöt

erittäin yleinen:	ripuli, pahoinvointi
yleinen:	ruoansulatuskanavan tulehdukset, ulseraatio ja perforaatio, verenvuoto ruoansulatuskanavassa, suutulehdus ja suunhaavaumat, askites, oksentelu, ruoansulatuskanava- ja vatsakivut, dyspeptiset häiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet, ruoansulatuskanavan oireet
melko harvinainen:	suolen lamaantuminen, peritoniitti, akuutti ja krooninen pankreatiitti, veren amylaasipitoisuuden nousu, ruokatorven refluksitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen:	subileus, haiman pseudokysta

Maksa- ja sappihäiriöt

yleinen:	häiriöt maksaentsyymeissä ja niiden toiminnassa, kolestaasi ja keltaisuus, hepatosellulaariset vauriot ja hepatiitti, sappitietulehdus
harvinainen:	maksavaltimon tromboosi, maksalaskimon tukos
erittäin harvinainen:	maksan toimintahäiriö, sappitiehyen ahtautuminen

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

yleinen:	kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, hikoilu
melko harvinainen:	dermatiitti, valoherkkyys
harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
erittäin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt

yleinen:	nivelkipu, krampit, raajojen kipu, selkäkipu
melko harvinainen:	nivelvaivat

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

erittäin yleinen:	munuaisten toiminnan heikentyminen
yleinen:	munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, oliguria, tubulusnekroosi, toksinen nefropatia, virtsaamishäiriöt, virtsarakko- ja virtsaputkioireet
melko harvinainen:	anuria, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
erittäin harvinainen:	nefropatia, virtsarakon verenvuoto

Sukuelinten ja rintojen häiriöt

Melko harvinainen:	dysmenorrea ja vuoto kohdusta
--------------------	-------------------------------

Yleislauontaiset ja annostuspaikan häiriöt

yleinen:	heikotustilat, kuume, turvotus, kipu ja epämiellyttävä olo, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu, lämmönsäätelyjärjestelmän häiriöt
melko harvinainen:	monielinhäiriö, influenssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus, epänormaaliuden tunne, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen, painon lasku
harvinainen:	jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, ulkus
erittäin harvinainen:	rasvakudoksen lisääntyminen

Vammat ja myrkytykset

yleinen:	siirännäisen toimintahäiriöt
----------	------------------------------

4.9 Yliannostus

Kokemuksia yliannostuksesta on rajoitetusti. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on raportoitu; oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus, veren ureatyppi- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien kohoaminen ja kohonneet alaniiniaminotransferaasipitoisuudet.

<(Kauppa)nimi>-hoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos yliannostus tapahtuu, on käytettävä yleisiä tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa.

Yksittäistapauksissa, joissa potilaiden plasmapitoisuudet olivat erittäin suuria, hemofiltratio tai hemodiafiltratio on laskenut tehokkaasti toksisia pitoisuuksia. Oraalisissa intoksikaatiotapauksissa mahahuuhtelusta ja/tai absorption estäjien (kuten lääkehiilen) käytöstä voi olla apua nopeasti yliannoksen ottamisen jälkeen käytettynä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiivinen makrolidi, ATC-koodi: L04A A05

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutukset näyttävät molekyyllitasolla välittyvän sytosolin proteiiniin (FKBP12) sitoutumisen kautta, joka on syy yhdisteen kertymiseen solun sisään. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu spesifisti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa. Tämä johtaa kalsiumista riippuvaan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen. Tällä tavalla estyy erillisen lymfokiinigeenin sarjan transkriptio.

Takrolimuusi on erittäin tehokas immunosuppressiivinen aine, ja sen vaikutus on osoitettu sekä *in vitro* - että *in vivo* -kokein.

Takrolimuusi estää erikoisesti sytotoksisten lymfosyyttien muodostumista. Sytotoksiset lymfosyytit ovat päävastuussa siirännäisen hyljinnästä. Takrolimuusi ehkäisee T-solun aktivoitumista ja T-auttajasoluista riippuvaa B-soluproliferaatiota samoin kuin lymfokiinien (kuten interleukiinien 2 ja 3 ja gammainterferonin) muodostumista ja interleukiini-2 reseptorin ilmentymistä.

Julkaistuja tuloksia muiden elinten primaarisirroista

<(Kauppa)nimi> on kehittynyt hyväksytty ensisijainen siirronjälkeinen immunosuppressiolääke haima-, keuhko- ja ohutsuolensierrepotilaille. Prospektiivisissa, julkaistuissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosierrepotilaalla, 475 haimasierrepotilaalla ja 630 ohutsuolensierrepotilaalla. Takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa takrolimuusia on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirronjälkeisen vuoden aikana raportoitiin akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuuden olevan pienempi takrolimuusia saaneilla potilailla kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (11,5 % vs. 22,6 %), ja kroonisen hyljinnän, eli obliteroivan bronkioliitin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 66 potilasta sai takrolimuusia ja 67 potilasta sai siklosporiinia. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,025 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,15 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, jotta vähimmäispitoisuuksiksi saatiin 10–20 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 83 % ja siklosporiiniryhmässä 71 %, vastaavat kahden vuoden elossaololuvut olivat 76 % ja 66 %.

Akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuus 100:a potilaspäivää kohden oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusia saaneilla potilailla (0,85 episodtia) kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (1,09 episodtia). Obliteroiva bronkioliitti kehittyi 21,7 %:lle takrolimuusiryhmän potilaista ja 38,0 %:lle siklosporiiniryhmän potilaista (p = 0,025). Huomattavasti useampi (n = 13) siklosporiinia saava potilas piti siirtää takrolimuusihoitoon kuin takrolimuusia saava potilas siklosporiinihoitoon (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Kaksi tutkimuskeskusta käsittävässä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, jotta vähimmäispitoisuuksiksi saatiin 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %.

Takrolimuusiryhmässä oli useampi potilas, joka ei ollut kokenut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisen kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsierrosta (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Eloönjäämisluvut olivat samankaltaisia kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuus oli lukumääräisesti vähäisempää

takrolimuusiryhmissä, ja yhden tutkimuksen raporttien mukaan obliteroivan bronkioliitin ilmaantuvuus oli huomattavasti pienempi.

Haimansiirto

Monikeskustutkimuksen tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia (n = 103) tai siklosporiinia (n = 102). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädeltiin niin että 5. päivään mennessä vähimmäispitoisuudet olivat 8–15 ng/ml ja 6. kuukauden jälkeen 5–10 ng/ml. Haimasiirteet yhden vuoden eloonjäämisluku oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä (p < 0,0005). Munuaissiirteet eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoitoon, mutta vain 6 takrolimuusihoitoa saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Ohutsuolenssiirto

Takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolenssiirron jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä keskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolenssiirre, 75:llä maksa-ohutsuolenssiirre ja 25:llä monielenssiirre) aktuaarinen yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolenssiirron tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistamat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset jäännöspitoisuustavoitteiden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko gastrointestinaalikanavan alueelta.

<(Kauppa)nimi> kapsleiden oraalisen annostuksen jälkeen takrolimuusin huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan suunnilleen 1–3 tunnissa. Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti pitkän ajan kuluessa ja imeytymisprofiili on silloin suhteellisen laakea. Takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 20 %–25 %.

Kun <(Kauppa)nimi> annettiin oraalisesti (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, sen vakaan tilan pitoisuudet todettiin pääosalla potilaista kolmen päivän kuluessa.

Terveillä vapaaehtoisilla <(Kauppa)nimi> 0,5 mg, <(Kauppa)nimi> 1 mg ja <(Kauppa)nimi> 5 mg koviin kapsleiden on osoitettu olevan biologisen hyötyosuuden suhteen samanarvoisia, kun annokset ovat olleet yhtä suuria.

Takrolimuusin imeytyminen on nopeinta ja suurinta paasto-olosuhteissa. Takrolimuusi imeytyy hitaammin ja pienemmässä määrin, kun sitä annetaan aterian yhteydessä; suurin vaikutus on runsasrasvaisella aterialla. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävällä aterialla on vähemmän vaikutusta. Maksansiirtopotilaille, joiden siirronjälkeinen tila oli vakaa, <(Kauppa)nimi> oraalinen hyötyosuus pieni, kun sitä annettiin rasvapitoisuudeltaan (34 % kaloreista) kohtalaisen aterian jälkeen. AUC-arvon ja C_{max} -arvon pieneneminen (27 % ja 50 %) ja T_{max} -arvon piteneminen (173 %) kokoveressä olivat selviä.

Tutkimuksessa, jossa vakaassa tilassa olleille munuaissiirtopotilaille annettiin <(Kauppa)nimi>-valmistetta heti kevyen aamiaisen jälkeen, vaikutus oraaliseen hyötyosuuteen oli vähäinen. AUC- ja C_{max} -arvon pieneneminen (2–12 % ja 15–38 %) sekä T_{max} -arvon piteneminen (38–80 %) kokoveressä olivat selviä.

Sappineste ei vaikuta <(Kauppa)nimi> imeytymiseen.

AUC-arvon ja kokoveren jäännöspitoisuuksien välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa. Kokoveren jäännöspitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion elimistössä olevan lääkkeen määrästä.

Jakautuminen ja eliminaatio

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi.

Takrolimuusi sitoutuu systeemissä verenkierrassa voimakkaasti punasoluihin, jonka seurauksena on suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa runsaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan α -1-glykoproteiiniin.

Takrolimuusi jakautuu laajalti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistila on keskimäärin 1300 l (terveet henkilöt). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l. Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä (TBC) kokoveren pitoisuuksista arvioituna oli 2,25 l/tunti, ja aikuisten maksanmunuaisen- ja sydämensiirtopotilailla vastaavasti 4,1 l/tunti, 6,7 l/tunti ja 3,9 l/h. Maksasiirteen saaneilla lapsipotilailla TBC on keskimäärin kaksinkertainen aikuisiin maksansiirtopotilaisiin verrattuna. Elinsiirron jälkeen havaittavien kohonneiden puhdistumanopeuksien syynä on pidetty mm. alhaista hematokriittia ja matalia proteiinitasoja, joiden seurauksena sitoutumattoman takrolimuusin pitoisuus kasvaa, sekä kortikosteroidien aikaansaamaa metabolian lisääntymistä.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä puoliintumisajan keskiarvo kokoveressä on noin 43 tuntia. Aikuisilla maksansiirtopotilailla puoliintumisajan keskiarvo kokoveressä oli 11,7 tuntia ja maksasiirteen saaneilla lapsipotilailla 12,4 tuntia, kun taas aikuisilla munuaisensiirtopotilailla vastaava luku oli 15,6 tuntia. Suurentuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla havaittuun lyhyempään puoliintumisaikaan.

Metabolia ja biotransformaatio

Takrolimuusi metaboloituu laajalti maksassa, pääasiassa sytokromi P450 3A4:n kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Näistä vain yhdellä on *in vitro* todettu takrolimuusin kaltaista immunosuppressiivista aktiviteettia. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista aktiviteettia. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä pitoisuuksina isossa verenkierrossa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen aktiviteettiin.

Erittyminen

¹⁴C-merkityn takrolimuusin laskimonsisäisen ja oraalisen annon jälkeen pääosa radioaktiivisuudesta poistui ulosteiden kautta. Noin 2 % radioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta. Muuttumatonta takrolimuusista todettiin alle 1 % virtsasta ja ulosteesta. Tämä osoitti, että takrolimuusi metaboloitui lähes täydellisesti ennen eliminoitumista. Sappi oli pääasiallisin eliminoitumistie.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä tutkimuksissa toksikologiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti toksisia vaikutuksia hermostoon ja silmiin. Kaniineilla havaittiin korjautuvia kardiotoksisia vaikutuksia takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Rotilla ja kaniineilla havaittu alkio/sikiötoksisuus rajoittui annoksiin, jotka olivat merkittävän toksisia emoeläimille. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja poikasilla syntymäpainon todettiin alentuneen, elinkelpoisuuden heikentyneen ja kasvun hidastuneen.

Takrolimuusilla todettiin haitallista vaikutusta urosrottien fertiliteettiin (vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

[täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirännäisen hylkimisreaktion esto allogeenisen maksa-, munuais- tai sydänsiirteen saaneilla potilailla.

Allogeenista elimensiirtoa seuraavan, muihin immunosuppressiivisiin lääkevalmisteisiin reagoimattoman hylkimisreaktion hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

<(Kauppa)nimi>-hoito vaatii huolellista, asiantuntevan ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Ainoastaan lääkärien, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta, tulee määrätä tätä lääkevalmistetta ja muuttaa immunosuppressiivista hoitoa.

Yleisohjeet

Alla esitetyt aloitusannossuositukset on tarkoitettu vain ohjeiksi. <(Kauppa)nimi>-annostuksen tulee ensisijaisesti perustua yksilölliseen sekä hylkimisreaktion että lääkkeen siedettävyyden kliiniseen arviointiin, joka tapahtuu seuraamalla lääkeaineen pitoisuuksia veressä (tavoitteelliset kokoveren jäännöspitoisuussuositukset on annettu alla). Jos potilaalle ilmaantuu kliinisiä hylkimisreaktion merkkejä, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

<(Kauppa)nimi> voidaan antaa laskimoon tai suun kautta (oraalisesti). Yleensä annostuksen voi aloittaa oraalisesti, tarvittaessa kapselin sisältö voidaan antaa veteen sekoitettuna nenä-mahaletkun avulla.

<(Kauppa)nimi> annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. <(Kauppa)nimi>-annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Antotapa

Konsentraattia ei saa käyttää laskimonsisäiseen infuusioon ennen kuin se on laimennettu sopivan laimennusnesteen kanssa (ks. kohta 6.6).

Hoidon kesto

Potilaat tulee siirtää laskimonsisäisestä annostelusta oraaliseen annosteluun niin pian kuin yksilölliset olosuhteet sen sallivat. Laskimonsisäistä hoitoa ei pidä jatkaa seitsemää vuorokautta kauempaa.

Annossuosituksset - Maksansiirto

Siirännäisen hylkimisreaktion esto - aikuiset

Oraalisen <(Kauppa)nimi> aloitusannos on 0,10–0,20 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen.

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Siirännäisen hylkimisreaktion esto - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääkettä annetaan laskimoon 0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen <(Kauppa)nimi>-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen <(Kauppa)nimi>-hoitoon ainoana lääkkeenä. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia <(Kauppa)nimi>-annoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8), <(Kauppa)nimi>-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiini-hoidon vaihtamisesta <(Kauppa)nimi>-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

Annossuosituksset - Munuaisensiirto

Siirännäisen hylkimisreaktion esto - aikuiset

Oraalisen <(Kauppa)nimi> aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,05–0,10 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Siirännäisen hylkimisreaktion esto - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,075–0,100 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen <(Kauppa)nimi>-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen <(Kauppa)nimi> perustuvaan kaksoislääkitykseen. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia <(Kauppa)nimi>-annoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8), <(Kauppa)nimi>-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiini-hoidon vaihtamisesta <(Kauppa)nimi>-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

Annossuosituksset - Sydämensiirto

Siirännäisen hylkimisreaktion esto - aikuiset

<(Kauppa)nimi>-valmistetta voidaan käyttää vasta-ainevalmisteen kanssa, jolloin <(Kauppa)nimi>-hoito voidaan aloittaa myöhemmin. Potilaille, joiden kliininen tila on vakaa, <(Kauppa)nimi>-valmistetta voidaan antaa ilman vasta-aineita.

Vasta-ainevalmisteiden annon jälkeen aloitetaan oraalinen <(Kauppa)nimi>-hoito; aloitusannos on 0,075 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen annostelu aloitetaan 5 päivän kuluessa kirurgiasta heti, kun potilaan kliininen tila on vakiintunut. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostusta, lääke annetaan laskimoon 0,01 - 0,02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Vaihtoehtoisesti on annettu takrolimuusia oralisesti 12 tunnin ajan siirtoleikkauksen jälkeen. Tätä hoitotapaa sovellettiin potilaisiin, joilla ei ollut elimellistä toimintahäiriötä (esim. munuaisten toimintahäiriötä). Tällöin takrolimuusin oraalinen aloitusannos 2 - 4 mg/vrk yhdistettiin mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin tai sirolimuusiin ja kortikosteroideihin.

Siirännäisen hylkimisreaktion esto - lapset

<(Kauppa)nimi> on käytetty sekä vasta-ainevalmisteiden kanssa että niitä ilman sydämensiirron saaneilla lapsipotilailla.

Jos vasta-ainevalmisteita ei ole annettu, <(Kauppa)nimi>-hoito aloitetaan suonensisäisellä annostuksella; suositeltu annos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Kokoveren takrolimuusipitoisuuden tavoitearvo on 15–25 ng/ml . Oraalinen hoito aloitetaan heti kun se on kliinisesti mahdollista. Oraalisen hoidon ensimmäinen annos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se annetaan 8–12 tuntia suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos vasta-ainevalmisteita on annettu ja <(Kauppa)nimi>-hoito aloitetaan suun kautta, suositeltu aloitusannos on 0,10–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen <(Kauppa)nimi>-annoksia yleensä pienennetään. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia <(Kauppa)nimi>-annoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita.

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos aikuisilla on 0,15 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Siirryttäessä <(Kauppa)nimi>-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos lapsilla on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta <(Kauppa)nimi>-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

Annossuositukset – hyljintäepisodien hoito, muut allografit

Keuhko-, haima- ja ohutsuolisiiirrepotilaiden annossuositukset perustuvat kliinisistä prospektiivisistä tutkimuksista saatuihin vähäisiin tietoihin. <(Kauppa)nimi>-valmistetta on käytetty keuhkosiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,10–0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,3 mg/kg/vrk.

Annosmuutokset erityispotilasryhmissä

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla veren jäännöspitoisuuksien pitämiseksi suositelluissa viiterajoissa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan, annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seurantaa (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsan määrän seuraaminen).

Lapsipotilaat

Samanarvoisten veripitoisuuksien saavuttamiseksi lapsipotilaiden annosten on yleensä oltava 1½–2 kertaa suurempia kuin aikuisten.

Iäkkäät potilaat

Tällä hetkellä ei ole viitteitä siitä, että iäkkäiden potilaiden annoksia tulisi muuttaa.

Siirtyminen pois siklosporiinihoidosta

Varovaisuutta on noudatettava siirrettäessä potilaita siklosporiinihoidosta <(Kauppa)nimi> perustuvaan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). <(Kauppa)nimi>-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos

siklosporiinipitoisuudet ovat korkeita. Käytännössä <(Kauppa)nimi>-hoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Kokoveren jäännöspitoisuuksien tavoitesuositukset

Annostuksen tulee pääasiallisesti perustua hyljinnän kliiniseen arvioon ja kunkin potilaan yksilölliseen lääkkeen sietokykyyn.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Näihin kuuluu myös puoliautomaattinen mikropartikkelientsyymi-immuunimääritys (MEIA). Julkaistuissa artikkeleissa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkisessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä.

Veren takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee tarkkailla eliminsiirron jälkeisessä vaiheessa. Oraalisen annostelun aikana jäännöspitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veripitoisuuden seurantatiheyden on perustuttava kliinisiin tarpeisiin. Koska <(Kauppa)nimi> -lääkkeen puhdistuma on alhainen, annosmuutokset saattavat näkyä pitoisuuksissa vasta useiden päivien kuluttua. Veren jäännöspitoisuuksia tulee seurata suunnilleen kahdesti viikossa varhaisessa siirronjälkeisessä vaiheessa ja jaksottaisesti ylläpito-hoidon aikana. Veren takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee seurata myös annoksen tai immunosuppressiivisen lääkityksen muutoksen jälkeen tai annettaessa samanaikaisesti aineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tutkimusten analyysi viittaa siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusijäännöspitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tila on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia.

Varhaisen siirronjälkeisen vaiheen kokoveren jäännöspitoisuudet ovat kliinisessä käytännössä olleet 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Myöhemmin ylläpito-hoidon aikana on pyrittävä 5–15 ng/ml veripitoisuuksiin sekä maksan-, munuaisen- että sydämensiirtopotilailla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai muille makrolideille.

Yliherkkyys apuaineille <äytetään kansallisesti - erityisesti hydrogenoidulle polyoksietyleenirisiiniöljylle tai rakenteeltaan samankaltaisille yhdisteille.>

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Siirronjälkeisen vaiheen alussa seuraavien parametrien valvonnan on tapahduttava säännönmukaisesti: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näöntutkimus, paastoverensokeri, elektrolyytit (erikoisesti kalium), maksa- ja munuaisfunktio-testit, hematologiset parametrit, koagulaatioarvot ja plasman proteiinimääritykset. Jos kliinisesti merkittäviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen hoito-ohjelman muuttamista on harkittava.

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan interaktion riskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien tai muiden rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää <(Kauppa)nimi>-käytön aikana (ks. 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset)

Koska ripulitauti saattaa muuttaa veren takrolimuusitasoja huomattavasti, on takrolimuusipitoisuuksien entistä tarkempi seuranta ripulin aikana suositeltavaa.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä tulee välttää ja noudattaa varovaisuutta annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt ensisijaisesti lapsilla, joilla takrolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja maksimipitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim.

ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja edeema. Niinpä suuren riskin potilaita, erikoisesti nuoria lapsia ja voimakkaasti immunosupprimoituja potilaita, tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukardiografian ja EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.-12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehittyä, on harkittava <(Kauppa)nimi>-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä, mutta merkittävää näyttöä siitä, että se aiheuttaisi kääntyvien kärkien takykardiaa, ei tällä hetkellä ole. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma.

<(Kauppa)nimi>-valmistetta saaville potilaille on raportoitu kehittyvän EBV:hen liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä. Potilaille, jotka on siirretty <(Kauppa)nimi>-hoitoon, ei pidä antaa samanaikaisesti antilymfosyyttihoitoa. Hyvin nuorilla (< 2 vuotta), EBV-VCAseronegatiivisilla potilailla on ilmoitettu olevan suurentunut riski lymfoproliferatiivisten häiriöiden kehittymiselle. Sen vuoksi tässä potilasryhmässä EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen kuin <(Kauppa)nimi>-hoito aloitetaan. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta. EBV-PCR-tutkimuksen avulla. EBV-PCR-tulos saattaa pysyä positiivisena kuukausia eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

Kuten on laita muidenkin immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa, pahanlaatuisten ihomuutosten mahdollisuuden vuoksi altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatekangasta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin. Kuten muidenkaan tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän vaara ei ole tiedossa (ks. kohta 4.8).

Valmiiksi saatettu <(Kauppa)nimi> 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten saattaa aiheuttaa ärsytystä injektio paikassa mikäli sitä annetaan vahingossa valtimoon tai verisuonen ulkopuolelle.

[täytetään kansallisesti]

<(Kauppa)nimi> 5 mg/ml -infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää hydroenoitua polyoksietyleeni-risiiniöljyä, jonka on raportoitu aiheuttavan anafylaktoideja reaktioita. Sen vuoksi varovaisuus on tarpeen potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet polyoksietyleeni-risiiniöljyjohdoksia sisältäviä valmisteita joko laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona ja potilailla, jotka ovat tavallista herkempiä allergioille. Anafylaksian riskiä saattaa pienentää valmiiksi saatetun <(Kauppa)nimi> 5 mg/ml -infuusiokonsentraatti, liuosta varten antaminen hitaana infuusiona tai antihistamiinin antaminen ennen infuusiota.

<(Kauppa)nimi> 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältämä etanolimäärä (638 mg/ml) tulee ottaa huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

Systeemisesti käytettävissä oleva takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4:n välityksellä. Näyttöä on myös gastrointestinaalisesta metaboliasta, joka tapahtuu suoliston seinämässä olevan CYP3A4:n välityksellä. Sellaisten lääkevalmisteiden tai rohdosten, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4-isoentsyymiä, samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja täten suurentaa tai pienentää takrolimuusin pitoisuutta veressä. Jos CYP3A-metaboliaa mahdollisesti muuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, on suositeltavaa seurata takrolimuusin pitoisuutta veressä ja säätää sen annosta siten että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metabolian estäjät

Kliinisesti on todettu seuraavien aineiden nostavan veren takrolimuusitasoja:

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden kanssa kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli, makrolidiantibiootin, erytromysiinin sekä HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri) kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla.

Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin ja nefatsodonin

kanssa.

In vitro -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoliini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretindroni, kinidiini, tamoksifeeni, (triasetyyli)oleandomysiini. Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää.

Metaboliainduktorit

Kliinisesti on seuraavien aineiden todettu laskevan veren takrolimuusitasoja:

Rifampisiiniin, fenytoiiniin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on havaittu voimakkaita yhteisvaikutuksia, jotka voivat vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista melkein kaikilla potilailla.

Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia on todettu myös fenobarbitaalin kanssa.

Kortikosteroidien ylläpitoannosten on todettu voivan pienentää takrolimuusin pitoisuuksia veressä.

Akuutin hylkimisreaktion hoitoon annetut suuret prednisoloni- ja metyyliprednisoloniannokset voivat sekä suurentaa että pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia.

Karbamatsepiini, metamitsoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4-estäjä, ja siksi samanaikainen takrolimuusin antaminen voi vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden metaboliaan, joiden tiedetään metaboloituvan CYP3A4:n välityksellä.

Siklosporiinin puoliintumisaika pidentyy, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti. Lisäksi voi esiintyä synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella, ja varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäten siten hormoniaaltistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskaudenehkäisy menetelmistä.

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Olemassa olevan tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan. Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja antipyriinin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Muut yhteisvaikutukset, joista on aiheutunut kliinisesti haitallisia vaikutuksia

Takrolimuusin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia (esim. aminoglykosidit, gyraasin estäjät, vankomysiini, trimetopriimisulfametoksatsoli, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, gansikloviiri tai asikloviiri) saattaa lisätä ko. toksisuutta.

Nefrotoksisuuden lisääntymistä on havaittu käytettäessä amfoterisiini B:tä tai ibuprofeenia samanaikaisesti takrolimuusin kanssa.

Koska takrolimuusihoitoon saattaa liittyä hyperkalemiaa tai aikaisempi hyperkalemia saattaa voimistua, kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) on syytä välttää.

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoitoa aikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Sitoutuminen proteiineihin

Takrolimuusi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan voimakas affiniteetti plasman proteiineihin (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, oraaliset antikoagulantit sekä oraaliset diabeteslääkkeet) tulee ottaa huomioon.

4.6 Raskaus ja imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan.

Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden

kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittatapahtumien vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkkeitä enempää. Muita epidemiologisia tietoja ei tällä hetkellä ole saatavissa. Mikäli hoito katsotaan välttämättömäksi, takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittavaikutusten varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (<37 viikkoa) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa; hyperkalemia kuitenkin paranee itseksensä.

Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Takrolimuusilla oli vaikutusta urosrottien fertiliteettiin (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Koska vahingollisia vaikutuksia vastasyntyneeseen ei voida poissulkea, imetys tulee lopettaa <(Kauppa)nimi>-hoidon ajaksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Immunosuppressiivisiin lääkkeisiin liittyvää haittavaikutusprofiilia on usein vaikea arvioida perussairauden ja useiden muiden lääkkeiden samanaikaisen käytön vuoksi.

Monet seuraavassa listassa luetelluista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai voivat lievitä annosta pienentämällä. Oraaliseen käyttöön näyttää liittyvän vähemmän haittavaikutuksia kuin laskimonsisäiseen käyttöön. Alla mainitut haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaisesti alenevassa järjestyksessä: erittäin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1 000, <1/100), harvinainen (>1/10 000, <1/1 000), erittäin harvinainen (<1/10 000, mukaan lukien yksittäiset raportit).

Infektiot

Muiden voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkkeiden tavoin, takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut vaara saada jokin infektio (virus-, bakteeri-, sieni- tai alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet

Immunosuppressiivisia lääkkeitä saavilla potilailla on suurentunut vaara saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset ihokasvaimet, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt

yleinen: anemia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi, epänormaalit tulokset punasolukokeissa
melko harvinainen: koagulopatiat, epänormaalit tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä, pansytopenia, neutropenia
harvinainen: tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia

Immuunijärjestelmän häiriöt

Allergisia ja anafylaktoidisia reaktioita on todettu takrolimuusia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Umpierityshäiriöt

harvinainen: hirsutismi

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

erittäin yleinen:	hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia
yleinen:	hypomagnesemia, hypofosfatemia, hypokalemia, hypokalsemia, hyponatremia, nesteen kertyminen, hyperurikemia, vähentynyt ruokahalu, anoreksia, metabolinen asidoosi, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, muut elektrolyyttihäiriöt
melko harvinainen:	dehydraatio, hypoproteinemia, hyperfosfatemia, hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt

erittäin yleinen:	unettomuus
yleinen:	tuskaisuusoireet, sekavuus ja desorientaatio, masennus, mielialan lasku, mielialahäiriöt, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt
melko harvinainen:	psykoottiset häiriöt

Hermoston häiriöt

erittäin yleinen:	vapina, päänsärky
yleinen:	tautikohtaukset, tajunnan tason häiriöt, parestesia ja dysestesia, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, kirjoitushäiriöt, hermoston häiriöt
melko harvinainen:	tajuttomuus, keskushermoston verenvuoto ja aivoverenkierron tapahtumat, paralyysi ja pareesi, enkefalopatia, puhe- ja kielelliset häiriöt, amnesia
harvinainen:	hypertonia
erittäin harvinainen:	myastenia

Näköön liittyvät häiriöt

yleinen:	näön hämärtyminen, valonarkuus, silmäoireet
melko harvinainen:	kaihi
harvinainen:	sokeus

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

yleinen:	tinnitus
melko harvinainen:	huonokuuloisuus
harvinainen:	sensorineuraalinen kuurous
erittäin harvinainen:	kuulohäiriöt

Sydänhäiriöt

yleinen:	iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia
melko harvinainen:	kammioeräiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, sydänvika, kardiomyopatiat, vasemman kammion liikakasvu, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, sydämentykytys, EKG-muutokset, sykemuutokset,
harvinainen:	perikardiaalinen effuusio
erittäin harvinainen:	ekokardiografiamuutokset

Verisuonistohäiriöt

erittäin yleinen:	hypertensio
yleinen:	verenvuoto, tromboemoliset ja iskeemiset tapahtumat, ääreisverenkiertohäiriöt, verenkiertohäiriöt
melko harvinainen:	infarkti, alaraajojen syvä laskimotukos, sokki

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt

yleinen:	dyspnea, parenkymaaliset keuhkosairaudet, pleuraeffuusio, faryngiitti, yskä, verentungos ja tulehdukset nenässä
melko harvinainen:	hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
harvinainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Ruoansulatuskanavan häiriöt

erittäin yleinen:	ripuli, pahoinvointi
-------------------	----------------------

yleinen:	ruoansulatuskanavan tulehdukset, ulseraatio ja perforaatio, verenvuoto ruoansulatuskanavassa, suutulehdus ja suunhaavaumat, askites, oksentelu, ruoansulatuskanava- ja vatsakivut, dyspeptiset häiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet, ruoansulatuskanavan oireet
melko harvinainen:	suolen lamaantumisen, peritoniitti, akuutti ja krooninen pankreatiitti, veren amylaasipitoisuuden nousu, ruokatorven refluksitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen:	subileus, haiman pseudokysta

Maksa- ja sappihäiriöt

yleinen:	häiriöt maksaentsyymeissä ja niiden toiminnassa, kolestaasi ja keltaisuus, hepatosellulaariset vauriot ja hepatiitti, sappitietulehdus
harvinainen:	maksavaltimon tromboosi, maksalaskimon tukos
erittäin harvinainen:	maksan toimintahäiriö, sappitiehyen ahtautuminen

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

yleinen:	kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, hikoilu
melko harvinainen:	dermatiitti, valoherkkyys
harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
erittäin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt

yleinen:	nivelkipu, krampit, raajojen kipu, selkäkipu
melko harvinainen:	nivelvaivat

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

erittäin yleinen:	munuaisten toiminnan heikentyminen
yleinen:	munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, oliguria, tubulusnekroosi, toksinen nefropatia, virtsaamishäiriöt, virtsarakko- ja virtsaputkioireet
melko harvinainen:	anuria, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
erittäin harvinainen:	nefropatia, virtsarakon verenvuoto

Sukuelinten ja rintojen häiriöt

Melko harvinainen:	dysmenorrea ja vuoto kohdusta
--------------------	-------------------------------

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

yleinen:	heikotustilat, kuume, turvotus, kipu ja epämiellyttävä olo, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu, lämmönsäätelyjärjestelmän häiriöt
melko harvinainen:	monielinhäiriö, influenssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus, epänormaaliuden tunne, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen, painon lasku
harvinainen:	jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, ulkus
erittäin harvinainen:	rasvakudoksen lisääntyminen

Vammat ja myrkytykset

yleinen:	siirännäisen toimintahäiriöt
----------	------------------------------

4.9 Yliannostus

Kokemuksia yliannostuksesta on rajoitetusti. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on raportoitu; oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus, veren ureatyppi- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien kohoaminen ja kohonneet alaniiniaminotransferaasipitoisuudet.

<(Kauppa)nimi>-hoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos yliannostus tapahtuu, on käytettävä yleisiä tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusin suuren molekyyllipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Yksittäistapauksissa, joissa potilaiden plasmapitoisuudet olivat erittäin suuria, hemofiltratio tai hemodiafiltratio on laskenut tehokkaasti toksisia pitoisuuksia. Oraalisissa intoksikaatiotapauksissa mahahuuhTELUSTA ja/tai absorptio estäjien (kuten lääkehiilen) käytöstä voi olla apua nopeasti yliannoksen ottamisen jälkeen käytettynä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiivinen makrolidi, ATC-koodi: L04A A05

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutukset näyttävät molekyyllitasolla välittyvän sytosolin proteiiniin (FKBP12) sitoutumisen kautta, joka on syy yhdisteen kertymiseen solun sisään. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu spesifisti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa. Tämä johtaa kalsiumista riippuvaan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen. Tällä tavalla estyy erillisen lymfokiinigeenin sarjan transkriptio.

Takrolimuusi on erittäin tehokas immunosuppressiivinen aine, ja sen vaikutus on osoitettu sekä *in vitro* - että *in vivo* -kokein.

Takrolimuusi estää erikoisesti sytotoksisten lymfosyyttien muodostumista. Sytotoksiset lymfosyytit ovat päävastuussa siirännäisen hyljinnästä. Takrolimuusi ehkäisee T-solun aktivoitumista ja T-auttajasoluista riippuvaa B-soluproliferaatiota samoin kuin lymfokiinien (kuten interleukiinien 2 ja 3 ja gammainterferonin) muodostumista ja interleukiini-2 reseptorin ilmentymistä.

Julkaistuja tuloksia muiden elinten primaarisirroista

<(Kauppa)nimi> on kehittynyt hyväksytty ensisijainen siirronjälkeinen immunosuppressiolääke haima-, keuhko- ja ohutsuolensierrepotilaille. Prospektiivisissa, julkaistuissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosierrepotilaalla, 475 haimasierrepotilaalla ja 630 ohutsuolensierrepotilaalla. Takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen saman kaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa takrolimuusia on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsierro

Väli aika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirronjälkeisen vuoden aikana raportoitiin akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuuden olevan pienempi takrolimuusia saaneilla potilailla kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (11,5 % vs. 22,6 %), ja kroonisen hyljinnän, eli obliteroivan bronkioliittin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 66 potilasta sai takrolimuusia ja 67 potilasta sai siklosporiinia. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,025 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,15 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, jotta vähimmäispitoisuuksiksi saatiin 10–20 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 83 % ja siklosporiiniryhmässä 71 %, vastaavat kahden vuoden elossaololuvut olivat 76 % ja 66 %.

Akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuus 100:a potilaspäivää kohden oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusia saaneilla potilailla (0,85 episodtia) kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (1,09 episodtia). Obliteroiva bronkioliitti kehittyi 21,7 %:lle takrolimuusiryhmän potilaista ja 38,0 %:lle siklosporiiniryhmän potilaista (p = 0,025). Huomattavasti useampi (n = 13) siklosporiinia saava potilas piti siirtää takrolimuusihoitoon kuin takrolimuusia saava potilas siklosporiinihoitoon (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Kaksi tutkimuskeskusta käsittävässä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, jotta vähimmäispitoisuuksiksi saatiin 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %.

Takrolimuusiryhmässä oli useampi potilas, joka ei ollut kokenut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisen kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsiirrosta (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Eloojäämisluvut olivat samankaltaisia kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa akuutin hylkimisreaktion ilmaantuvuus oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusiryhmissä, ja yhden tutkimuksen raporttien mukaan obliteroivan bronkioliitin ilmaantuvuus oli huomattavasti pienempi.

Haimansiirto

Monikeskustutkimuksen tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia (n = 103) tai siklosporiinia (n = 102). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädeltiin niin että 5. päivään mennessä vähimmäispitoisuudet olivat 8–15 ng/ml ja 6. kuukauden jälkeen 5–10 ng/ml. Haimasiirteet yhden vuoden eloonjäämisluku oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä (p < 0,0005). Munuaissiirteet eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoidon, mutta vain 6 takrolimuusihoidon saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Ohutsuolenssiirto

Takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolenssiirron jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä keskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolenssiirre, 75:llä maksa-ohutsuolenssiirre ja 25:llä monielinsiiirre) aktuaarinen yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolenssiirron tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistamat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset jäännöspitoisuustavoitteiden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko gastrointestinaalikanavan alueelta.

<(Kauppa)nimi> kapselien oraalisen annostuksen jälkeen takrolimuusin huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan suunnilleen 1–3 tunnissa. Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti pitkän ajan kuluessa ja imeytymisprofiili on silloin suhteellisen laakea. Takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 20 %–25 %.

Kun <(Kauppa)nimi> annettiin oraalisesti (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, sen vakaan tilan pitoisuudet todettiin pääosalla potilaista kolmen päivän kuluessa.

Terveillä vapaaehtoisilla <(Kauppa)nimi> 0,5 mg, <(Kauppa)nimi> 1 mg ja <(Kauppa)nimi> 5 mg koviin kapselien on osoitettu olevan biologisen hyötyosuuden suhteen samanarvoisia, kun annokset ovat olleet yhtä suuria.

Takrolimuusin imeytyminen on nopeinta ja suurinta paasto-olosuhteissa. Takrolimuusi imeytyy hitaammin ja pienemmässä määrin, kun sitä annetaan aterian yhteydessä; suurin vaikutus on runsasrasvaisella aterialla. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävällä aterialla on vähemmän vaikutusta. Maksansiirtopotilaille, joiden siirronjälkeinen tila oli vakaa, <(Kauppa)nimi> oraalinen hyötyosuus pieni, kun sitä annettiin rasvapitoisuudeltaan (34 % kaloreista) kohtalaisen aterian jälkeen. AUC-arvon ja C_{max} -arvon pieneneminen (27 % ja 50 %) ja T_{max} -arvon piteneminen (173 %) kokoveressä olivat selviä.

Tutkimuksessa, jossa vakaassa tilassa olleille munuaissiirtopotilaille annettiin <(Kauppa)nimi>-valmistetta heti kevyen aamiaisen jälkeen, vaikutus oraaliseen hyötyosuuteen oli vähäinen. AUC- ja C_{max} -arvon pieneneminen (2–12 % ja 15–38 %) sekä T_{max} -arvon piteneminen (38–80 %) kokoveressä olivat selviä.

Sappineste ei vaikuta <(Kauppa)nimi> imeytymiseen.

AUC-arvon ja kokoveren jäännöspitoisuuksien välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa. Kokoveren jäännöspitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion elimistössä olevan lääkkeen määrästä.

Jakautuminen ja eliminaatio

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi.

Takrolimuusi sitoutuu systeemissä verenkierrassa voimakkaasti punasoluihin, jonka seurauksena on suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa runsaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan α -1-glykoproteiiniin. Takrolimuusi jakautuu laajalti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistila on keskimäärin 1300 l (terveet henkilöt). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l. Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä (TBC) kokoveren pitoisuuksista arvioituna oli 2,25 l/tunti, ja aikuisten maksan- munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla vastaavasti 4,1 l/tunti, 6,7 l/tunti ja 3,9 l/h. Maksasiirteiden saaneilla lapsipotilailla TBC on keskimäärin kaksinkertainen aikuisiin maksansiirtopotilaisiin verrattuna. Elinsiirron jälkeen havaittavien kohonneiden puhdistumanopeuksien syynä on pidetty mm. alhaista hematokriittia ja matalia proteiinitasoja, joiden seurauksena sitoutumattoman takrolimuusin pitoisuus kasvaa, sekä kortikosteroidien aikaansaamaa metabolian lisääntymistä.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä puoliintumisaajan keskiarvo kokoveressä on noin 43 tuntia. Aikuisilla maksansiirtopotilailla puoliintumisaajan keskiarvo kokoveressä oli 11,7 tuntia ja maksasiirteiden saaneilla lapsipotilailla 12,4 tuntia, kun taas aikuisilla munuaisensiirtopotilailla vastaava luku oli 15,6 tuntia. Suurentuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla havaittuun lyhyempään puoliintumisaikaan.

Metabolia ja biotransformaatio

Takrolimuusi metaboloituu laajalti maksassa, pääasiassa sytokromi P450 3A4:n kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Näistä vain yhdellä on *in vitro* todettu takrolimuusin kaltaista immunosuppressiivista aktiviteettia. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista aktiviteettia. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä pitoisuuksina isossa verenkierrossa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen aktiviteettiin.

Erittyminen

^{14}C -merkityn takrolimuusin laskimonsisäisen ja oraalisen annon jälkeen pääosa radioaktiivisuudesta poistui ulosteiden kautta. Noin 2 % radioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta. Muuttumatonta takrolimuusista todettiin alle 1 % virtsasta ja ulosteesta. Tämä osoitti, että takrolimuusi metaboloitui lähes täydellisesti ennen eliminoitumista. Sappi oli pääasiallinen eliminoitumistie.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä tutkimuksissa toksikologiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti toksisia vaikutuksia hermostoon ja silmiin. Kaniineilla havaittiin korjautuvia kardiotoksisia vaikutuksia takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Rotilla ja kaniineilla havaittu alkio/sikiötoksisuus rajoittui annoksiin, jotka olivat merkittävän toksisia emoeläimille. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja poikasilla syntymäpainon todettiin alentuneen, elinkelpoisuuden heikentyneen ja kasvun hidastuneen.

Takrolimuusilla todettiin haitallista vaikutusta urosrottien fertiiliteettiin (vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kesto aika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

[täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 0,5 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 0,5 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOFOLIO 0,5 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 0,5 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ALUMIINIPÄÄLLYSTE 0,5 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 0,5 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 1 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 1 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOFOLIO 1 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 1 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ALUMIINIPÄÄLLYSTE 1 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 1 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 5 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOFOLIO 5 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ALUMIINIPÄÄLLYSTE 5 mg KAPSELIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg kapseli, kova
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 5 mg/ml INFUUSIOKONSENTRAATTI, LIUOSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
[Antotapa täytetään kansallisesti]
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {KK/VVVV}
Laimentamisen jälkeen: *[täytetään kansallisesti]*

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLINIMILIPPU 5 mg/ml INFUUSIOKONSENTRAATTI, LIUOSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
Takrolimuusi
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: (KK/VVVV)

4. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

[täytetään kansallisesti]

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 0,5 mg kapseli, kova

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 1 mg kapseli, kova

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg kapseli, kova

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Takrolimuusi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä <(Kauppa)nimi> on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat <(Kauppa)nimi>:ää
3. Miten <(Kauppa)nimi>:ää otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. <(Kauppa)nimi>:n säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ <(KAUPPA)NIMI> ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

<(Kauppa)nimi> kuuluu immunosuppressiivisten lääkkeiden ryhmään. Elimen (esim. maksa, munuainen, sydän) siirron jälkeen kehosi immuunijärjestelmä pyrkii hylkimään uutta elintä. <(Kauppa)nimi>:ää käytetään estämään tätä immuunivastetta, jotta elimistö hyväksyisi siirretyn elimen.

<(Kauppa)nimi>:ää käytetään usein yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

Sinulle voidaan määrätä <(Kauppa)nimi>:ää myös maksan, munuaisen, sydämen tai muun siirretyn elimen aikaansaaman hylkimisreaktion hoitoon tai silloin, kun aiemmin saamallasi hoidolla ei ole pystytty hallitsemaan immuunivastetta siirtoleikkauksen jälkeen.

2. ENNEN KUIN OTAT <(KAUPPA)NIMI>:ÄÄ

Älä ota <(Kauppa)nimi>:ää

- Jos olet allerginen (yliherkkä) takrolimuusille tai <(Kauppa)nimi>:n jollekin muulle aineelle.
- Jos olet allerginen (yliherkkä) makrolideihin kuuluville antibiooteille.

Ole erityisen varovainen <(Kauppa)nimi>:n suhteen:

- <(Kauppa)nimi>-valmistetta tulee ottaa päivittäin niin kauan kuin immuunivasteen heikentämisen siirännäisen hylkimisen estämiseksi on tarpeen. Sinun tulisi olla säännöllisesti yhteydessä lääkäriisi.
- <(Kauppa)nimi>:n käytön aikana lääkäri saattaa määrätä otettavaksi erilaisia kokeita (veri- ja virtsakoe; sydämen toimintaa ja näköä mittaavat testit sekä neurologiset testit). Tämä on asiaankuuluvaa ja auttaa lääkäriä määrittämään oikean <(Kauppa)nimi>-annoksen.
- Rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai muiden rohdosten käyttöä tulee välttää, sillä nämä saattavat vaikuttaa <(Kauppa)nimi>-valmisteen tehoon tai annostukseen. Jos olet epävarma, tarkista asia lääkäriltäsi ennen minkään rohdosvalmisteen käyttöä.

- Jos sinulla on maksan toimintahäiriö tai on ollut sairaus, joka on saattanut vaikuttaa maksan toimintaan, kerro tästä lääkärillesi, sillä tällä saattaa olla vaikutusta <(Kauppa)nimi>-valmisteen annostukseen
- Jos sinulla on ripulia useampana kuin yhtenä päivänä, kerro tästä lääkärillesi, sillä X-annoksen muuttaminen saattaa tällöin olla tarpeen.
- Immunosuppressiivisen hoitoon liittyvien pahanlaatuisten ihomuutosten vaaran takia sinun tulee käyttää asianmukaista vaateetusta ja aurinkosuojavoidetta, jolla on suuri suojakerroin välttääksesi altistumista auringonvalolle ja UV-säteilylle.
- Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro tästä lääkärillesi etukäteen. Lääkärisi antaa tästä tarkemmat ohjeet.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö:

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muut lääkkeet voivat vaikuttaa <(Kauppa)nimi>-n pitoisuuteen veressä tai <(Kauppa)nimi> saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin, minkä vuoksi <(Kauppa)nimi>-annoksen suurentaminen tai pienentäminen saattaa olla tarpeen. Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itraconatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini ja rifampisiini
- HIV proteaasi-inhibiittoreita, kuten ritonaviiria
- mahahaavalääke omepratsolia
- etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita (esim. suun kautta otettavat ehkäisytabletit) tai danatsolia
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä kuten nifedipiinia, nikardipiinia, diltiatseemia ja verapamiilia
- lääkkeitä, joita kutsutaan statiineiksi (tarkoitettu kohonneiden kolesterolin ja triglyseridiarvojen hoitoon)
- epilepsialääke fenytoiinia tai fenobarbitaalia
- kortikosteroidi prednisolonia ja metyyliprednisolonia
- masennuslääke nefatsodonia
- mäkikuisma- ja Hypericum perforatum- valmisteita

<(Kauppa)nimi>-valmistetta ei pidä käyttää siklosporiinin kanssa.

Lääkärisi tulee myös tietää, jos käytät kaliumvalmisteita tai kaliumia säästäviä nesteidenpoistolääkkeitä (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni), tiettyjä kipulääkkeitä (ns. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, esim. ibuprofeeni), antikoagulantteja tai suun kautta otettavaa diabetesvalmistetta.

Ibuprofeenin, amfoterisiini B:n ja viruslääkkeiden (esim. asikloviirin) käyttö voi pahentaa munuais- tai keskushermosto-oireita, jos niitä otetaan samanaikaisesti <(Kauppa)nimi>-n kanssa.

<(Kauppa)nimi>-n otto ruuan ja juoman kanssa:

<(Kauppa)nimi> tulee yleensä ottaa tyhjään vatsaan tai vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai 2 – 3 tuntia aterian jälkeen.

<(Kauppa)nimi>-valmisteen käytön aikana tulee välttää greippihedelmän ja greippimehun nauttimista.

Raskaus ja imetys

Jos suunnittelet raskautta tai arvelet olevasi raskaana, kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

<(Kauppa)nimi> erittyy äidinmaitoon. Siksi rintaruokintaa tulee välttää <(Kauppa)nimi>-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita jos tunnet huimausta tai uneliaisuutta, tai Sinulla on näkövaikeuksia <(Kauppa)nimi>-valmisteen ottamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia todetaan useimmiten silloin, kun <(Kauppa)nimi>-hoidon aikana käytetään alkoholia.

3. MITEN <(KAUPPA)NIMI>:ÄÄ OTETAAN

Ota <(Kauppa)nimi>-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkäri määrittää hylkimisreaktion estoon tarkoitetun aloitusannoksen painosi perusteella. Elinsiirron jälkeen annettava alkuannos on siirrännäisestä riippuen yleensä

0,075 – 0,30 mg/painokilo/vrk.

Annos riippuu yleisilasta ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä. Säännölliset lääkärin määräämät verikokeet ovat välttämättömiä oikean annoksen määrittämiseksi ja annostuksen muuttamiseksi. Yleensä lääkäri pienentää <(Kauppa)nimi>-annostasi, kun tilasi on vakiintunut ja antaa tarkat ohjeet siitä, kuinka monta kapselia Sinun tulee ottaa ja kuinka usein.

<(Kauppa)nimi> otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa, tavallisesti aamuisin ja iltaisin. Kapselit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kera. Älä nielaise foliokääreessä olevaa kuivausainetta.

Jos otat enemmän <(Kauppa)nimi>:ää kuin Sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa <(Kauppa)nimi>-valmistetta, ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohtat ottaa <(Kauppa)nimi>:ää

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos olet unohtanut ottaa <(Kauppa)nimi>-kapselin, odota, kunnes on seuraavan annoksen aika, ja jatka entiseen tapaan.

Jos lopetat <(Kauppa)nimi>:n käytön

Hoidon lopettaminen <(Kauppa)nimi>-valmisteeella saattaa lisätä siirrännäisen hylkimisreaktion vaaraa. Älä lopeta valmisteen käyttöä, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, <(Kauppa)nimi>:kin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Erittäin yleiset haittavaikutukset: useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta.

Yleiset haittavaikutukset: harvemmallakin kuin yhdellä kymmenestä mutta useammalla kuin yhdellä sadasta.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: harvemmallakin kuin yhdellä sadasta mutta useammalla kuin yhdellä tuhannesta.

Harvinaiset haittavaikutukset: harvemmallakin kuin yhdellä tuhannesta mutta useammalla kuin yhdellä 10 000:sta.

Erittäin harvinaiset haittavaikutukset: harvemmallakin kuin yhdellä 10 000:sta.

<(Kauppa)nimi> heikentää elimistön omia puolustusmekanismeja hylkimisreaktion estämiseksi. Näin ollen elimistösi ei ole yhtä vastustuskykyinen infektioita vastaan kuin tavallisesti. Tästä syystä saatat <(Kauppa)nimi>-hoidon aikana olla tavallista alttiimpi infektioille.

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergiset ja anafylaktiset reaktiot, on raportoitu. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu immunosuppressiivista <(Kauppa)nimi>-hoitoa saavilla potilailla.

Veri- ja imunestehäiriöt

yleinen: verisolujen väheneminen (verihiutaleet, puna- ja valkosolut), valkosolujen lisääntyminen, muutokset punasolumäärässä
melko harvinainen: muutokset veren hyytymisessä, kaikkien verisolujen väheneminen
harvinainen: verenhiyytymien aiheuttamat verenvuototäplät ihosta

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

erittäin yleinen: kohonnut verensokeri, diabetes mellitus, kohonnut veren kaliumpitoisuus
yleinen: veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- ja natriumvajausta, nesteen kertyminen, veren virtsahappojen tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun väheneminen, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suolamuutokset
melko harvinainen: kuivuminen, veren valkuaisainepitoisuuden tai verensokerin aleneminen, veren fosfaattipitoisuuden suureneminen

Psykkiset häiriöt

erittäin yleinen: unettomuus
yleinen: tuskaisuusoireet, sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masennus, mielialan muutokset, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt

Hermoston häiriöt

erittäin yleinen: vapina, päänsärky
yleinen: kohtaukset, tajunnan tason häiriöt, käsien ja jalkojen (joskus kivulias) pistely ja puutuminen, heitehuimaus, häiriintynyt kirjoittaminen, hermoston häiriöt
melko harvinainen: tajuttomuus, aivoverenvuoto, aivohalvaus, halvaus, häiriöt aivotoiminnassa, puhe- ja kielelliset häiriöt, muistihäiriöt
harvinainen: lihasten jäykkyys
erittäin harvinainen: lihasheikkous

Silmiin liittyvät häiriöt

yleinen: näön hämärtyminen, valonarkuus, silmäoireet
melko harvinainen: linssien samentuma
harvinainen: sokeus

Korviin liittyvät häiriöt

yleinen: korvien soiminen
melko harvinainen: kuulon heikentyminen
harvinainen: kuurous

Sydänhäiriöt

yleinen: vähentynyt verenvirtaus sydänverisuonissa, nopeutunut syke
melko harvinainen: rytmihäiriöt, sydänpysähdys, sydänvika, sydänlihassairaus, sydänlihaksen liikakasvu, voimistunut syke, EKG-muutokset, sykemuutokset
harvinainen: nesteen kertyminen sydämen ympärille
erittäin harvinainen: ekokardiografiamuutokset

Verisuonistohäiriöt

erittäin yleinen: kohonnut verenpaine

yleinen: verenvuoto, verisuonten osittainen tai täydellinen tukkeuma, alhainen verenpaine
melko harvinainen: alaraajojen laskimotukos, sokki

Hengityselinhäiriöt

yleinen: hengästyminen, keuhkokudoksen muutokset, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, influenssankaltaiset oireet
melko harvinainen: hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
harvinainen: akuutti hengitysvaikeus

Ruoansulatuskanavan häiriöt

erittäin yleinen: ripuli, pahoinvointi
yleinen: vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuoto, suutulehdus ja -haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet, vatsavaivat
melko harvinainen: suolitukos, veren amylaasipitoisuuden nousu, mahan sisällön nousu ruokatorveen, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen: haimakysta

Maksa- ja sappihäiriöt

yleinen: häiriöt maksaentsyymeissä ja niiden toiminnassa, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaauriot ja maksatulehdus
harvinainen: häiriöt maksan verenkierrossa
erittäin harvinainen: maksan toimintahäiriö, sappitiehyen ahtauma

Ihon häiriöt

yleinen: kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, hikoilu
melko harvinainen: dermatiitti, valoherkkyys
harvinainen: vakava sairaus, johon liittyy ihon, suun, silmien ja sukuelinten rakkuloitumista, karvoituksen lisääntyminen

Tuki- ja liikuntaelimistön ja nivelten häiriöt

yleinen: nivel-, alaraaja- tai selkäkipu, lihaskrampit
melko harvinainen: nivelvaivat

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

erittäin yleinen: munuaishäiriöt
yleinen: munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaisuus, heikentynyt tai kivulias virtsaaminen
melko harvinainen: virtsanerityksen puute, kivuliaat kuukautiset ja kuukautishäiriöt
erittäin harvinainen: kivulias virtsaaminen, johon liittyy verivirtsaisuus

Yleisluontoiset häiriöt

yleinen: yleinen heikkous, kuume, nesteen kertyminen elimistöön, kipu ja epämiellyttävä olo, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu, ruumiinlämmön säätelyhäiriö
melko harvinainen: monielinhäiriö, influenssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus tai epänormaaliuden tunne, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen, painon lasku
harvinainen: jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavauma
erittäin harvinainen: rasvakudoksen lisääntyminen

Siirännäiseen liittyvät häiriöt

yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. <(KAUPPA)NIMI>:N SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. {lyhenne, jota on käytetty viimeisestä käyttöpäivämäärästä [täytetään kansallisesti] jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[Täytetään kansallisesti]

6. MUUTA TIETOA

Mitä <(Kauppa)nimi> sisältää

[Täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Prograf:

Itävalta, Kypros, Tshekin tasavalta, Tanska, Saksa, Kreikka, Espanja, Suomi, Ranska, Unkari, Irlanti, Italia, Norja, Puola, Portugali, Slovakia, Slovenia, Ruotsi, Yhdistynyt kuningaskunta.

Prograft:

Belgia, Luxemburg, Alankomaat.

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

PAKKAUSSELOSTE

Prograf ja muut (kauppanimet) (ks. liite I) 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten [Ks. liite I - täytetään kansallisesti] Takrolimuusi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä <(Kauppa)nimi> on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät <(Kauppa)nimi>:ää
3. Miten <(Kauppa)nimi>:ää käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. <(Kauppa)nimi>:n säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ <(KAUPPA)NIMI> ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

<(Kauppa)nimi> kuuluu immunosuppressiivisten lääkkeiden ryhmään. Elimen (esim. maksa, munuainen, sydän) siirron jälkeen kehosi immuunijärjestelmä pyrkii hylkimään uutta elintä. <(Kauppa)nimi>:ää käytetään estämään tätä immuunivastetta, jotta elimistö hyväksyisi siirretyn elimen.

<(Kauppa)nimi>:ää käytetään usein yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.

Sinulle voidaan määrätä <(Kauppa)nimi>:ää myös maksan, munuaisen, sydämen tai muun siirretyn elimen aikaansaaman hylkimisreaktion hoitoon tai silloin, kun aiemmin saamallasi hoidolla ei ole pystytty hallitsemaan immuunivastetta siirtoleikkauksen jälkeen.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT <(KAUPPA)NIMI>:ÄÄ

Älä käytä <(Kauppa)nimi>:ää

- Jos olet allerginen (yliherkkä) takrolimuusille tai makrolideihin kuuluville antibiooteille.
- Jos olet allerginen (yliherkkä) muille apuaineille <täytetään kansallisesti – erityisesti hydrogenoidulle polyoksietyleenin-risiiniöljylle tai rakenteeltaan samankaltaisille yhdisteille.>

Ole erityisen varovainen <(Kauppa)nimi>:n suhteen:

- <(Kauppa)nimi>:n käytön aikana lääkäri saattaa määrätä otettavaksi erilaisia kokeita (veri- ja virtsakoe; sydämen toimintaa ja näköä mittaavat testit sekä neurologiset testit). Tämä on asiaankuuluvaa ja auttaa lääkäriä määrittämään oikean <(Kauppa)nimi>-annoksen.
- Rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai muiden rohdosten käyttöä tulee välttää, sillä nämä saattavat vaikuttaa <(Kauppa)nimi>-valmisteen tehoon tai annostukseen. Jos olet epävarma, tarkista lääkäriltäsi ennen minkään rohdosvalmisteen käyttöä.
- Jos sinulla on maksan toimintahäiriö tai on ollut sairaus, joka on saattanut vaikuttaa maksan toimintaan, kerro tästä lääkärillesi, sillä tällä saattaa olla vaikutusta <(Kauppa)nimi>-valmisteen annostukseen
- Jos sinulla on ripulia useampana kuin yhtenä päivänä, kerro tästä lääkärillesi, sillä X-annoksen muuttaminen saattaa tällöin olla tarpeen.

- Immunosuppressiivisen hoitoon liittyvien pahanlaatuisten ihomuutosten vaaran takia sinun tulee käyttää asianmukaista vaatekäsittämistä ja aurinkosuojavoidetta, jolla on suuri suojakerroin välttääksesi altistumista auringonvalolle ja UV-säteilylle.
- Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro tästä lääkärillesi etukäteen. Lääkärisi antaa tästä tarkemmat ohjeet.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö:

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muut lääkkeet voivat vaikuttaa <(Kauppa)nimi>:n pitoisuuteen veressä tai <(Kauppa)nimi> saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin, minkä vuoksi <(Kauppa)nimi>-annoksen suurentaminen tai pienentäminen saattaa olla tarpeen. Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärillesi, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini ja rifampisiini
- HIV proteaasi-inhibiittoreita, kuten ritonaviiria
- mahahaavalääke omepratsolia
- etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita (esim. suun kautta otettavat ehkäisytabletit) tai danatsolia
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä kuten nifedipiinia, nikardipiinia, diltiatseemia ja verapamiilia
- lääkkeitä, joita kutsutaan statiineiksi (tarkoitettu kohonneiden kolesterolin ja triglyseridiarvojen hoitoon)
- epilepsialääke fenytoiinia tai fenobarbitaalia
- kortikosteroidi prednisolonia ja metyyliprednisolonia
- masennuslääke nefatsodonia
- mäkikuisma- ja Hypericum perforatum- valmisteita

<(Kauppa)nimi>-valmistetta ei pidä käyttää siklosporiinin kanssa.

Lääkärisi tulee myös tietää, jos käytät kaliumvalmisteita tai kaliumia säästäviä nesteidenpoistolääkkeitä (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni), tiettyjä kipulääkkeitä (ns. steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, esim. ibuprofeeni), antikoagulantteja tai suun kautta otettavaa diabetesvalmistetta.

Ibuprofeenin, amfoterisiini B:n ja viruslääkkeiden (esim. asikloviirin) käyttö voi pahentaa munuais- tai keskushermosto-oireita, jos niitä otetaan samanaikaisesti <(Kauppa)nimi>:n kanssa.

<(Kauppa)nimi>:n käyttö ruuan ja juoman kanssa:

<(Kauppa)nimi>-valmisteen käytön aikana tulee välttää greippihedelmän ja greippimehun nauttimista.

Raskaus ja imetys

Jos suunnittelet raskautta tai arvelet olevasi raskaana, kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

<(Kauppa)nimi> erittyy äidinmaitoon. Siksi rintaruokintaa tulee välttää <(Kauppa)nimi>-hoidon aikana.

Tärkeää tietoa <(Kauppa)nimi>:n sisältämistä aineista

- <(Kauppa)nimi> sisältää hydropyridiiniä, joka saattaa joillekin potilaille aiheuttaa vakavan allergisen reaktion. Jos olet aiemmin saanut tällaisen reaktion, kerro tästä lääkärillesi.
- <(Kauppa)nimi> 5 mg/ml infuusiokonsentraatin sisältämä alkoholipitoisuus (638 mg/ml) tulee ottaa huomioon.

3. MITEN <(Kauppa)nimi>:ÄÄ KÄYTETÄÄN

Lääkäri määrittää hylkimisreaktion estoon tarkoitetun aloitusannoksen painosi perusteella. Elinsiirron jälkeen laskimonsisäisesti annettava alkuannos on siirrännäisestä riippuen yleensä

0,01 – 0,10 mg/painokilo/vrk.

<(Kauppa)nimi>-valmistetta tulee antaa laskimonsisäisenä infuusiona ainoastaan laimentamisen jälkeen. Valmiste annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona; sitä ei koskaan anneta nopeana injektiona.

<(Kauppa)nimi> saattaa aiheuttaa lievää ärsytystä, jos sitä ei infusoida suoraan suoneen.
<(Kauppa)nimi>-hoitoa ei pidä jatkaa yli 7 päivän ajan. Tämän jälkeen lääkäri määrää käytettäväksi <(Kauppa)nimi>-kapseleita.

Annos riippuu yleistilasta ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä. Säännölliset lääkärin määräämät verikokeet ovat välttämättömiä oikean annoksen määrittämiseksi ja annostuksen muuttamiseksi.

Jos otat enemmän <(Kauppa)nimi>:ää kuin Sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa <(Kauppa)nimi>-valmistetta, lääkärisi muuttaa seuraavaa annostasi.

Jos lopetat <(Kauppa)nimi>:n oton

Hoidon lopettaminen <(Kauppa)nimi>-valmisteeella saattaa lisätä siirrännäisen hylkimisreaktion vaaraa. Älä lopeta valmisteen käyttöä, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, <(Kauppa)nimi>:kin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Erittäin yleiset haittavaikutukset: useammalla kuin yhdellä kymmenestä potilaasta.

Yleiset haittavaikutukset: harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä mutta useammalla kuin yhdellä sadasta.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: harvemmalla kuin yhdellä sadasta mutta useammalla kuin yhdellä tuhannesta.

Harvinaiset haittavaikutukset: harvemmalla kuin yhdellä tuhannesta mutta useammalla kuin yhdellä 10 000:sta.

Erittäin harvinaiset haittavaikutukset: harvemmalla kuin yhdellä 10 000:sta.

<(Kauppa)nimi> heikentää elimistön omia puolustusmekanismeja hylkimisreaktion estämiseksi. Näin ollen elimistösi ei ole yhtä vastustuskykyinen infektioita vastaan kuin tavallisesti. Tästä syystä saatat <(Kauppa)nimi>-hoidon aikana olla tavallista alttiimpi infektioille.

Vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien allergiset ja anafylaktiset reaktiot, on raportoitu. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu immunosuppressiivista <(Kauppa)nimi>-hoitoa saavilla potilailla.

Veri- ja imunestehäiriöt

yleinen:

verisolujen väheneminen (verihiutaleet, puna- ja valkosolut),
valkosolujen lisääntyminen, muutokset punasolumäärässä

melko harvinainen:

muutokset veren hyytymisessä, kaikkien verisolujen väheneminen

harvinainen:

verenhiyytymien aiheuttamat verenvuototäplät ihosta

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

erittäin yleinen: kohonnut verensokeri, diabetes mellitus, kohonnut veren kaliumpitoisuus
yleinen: veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- ja natriumvajaus, nesteen kertyminen, veren virtsahappojen tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun väheneminen, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suolamuutokset

melko harvinainen: kuivuminen, veren valkuaisainepitoisuuden tai verensokerin aleneminen, veren fosfaattipitoisuuden suureneminen

Psyykkiset häiriöt

erittäin yleinen: unettomuus
yleinen: tuskaisuusoireet, sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masennus, mielialan muutokset, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt

Hermoston häiriöt

erittäin yleinen: vapina, päänsärky
yleinen: kohtaukset, tajunnan tason häiriöt, käsien ja jalkojen (joskus kivulias) pistely ja puutuminen, heitehuimaus, häiriintynyt kirjoittaminen, hermoston häiriöt

melko harvinainen: tajuttomuus, aivoverenvuoto, aivohalvaus, halvaus, häiriöt aivotoiminnassa, puhe- ja kielelliset häiriöt, muistihäiriöt

harvinainen: lihasten jäykkyys
erittäin harvinainen: lihasheikkous

Silmiin liittyvät häiriöt

yleinen: näön hämärtyminen, valonarkuus, silmäoireet
melko harvinainen: linssien samentuma
harvinainen: sokeus

Korviin liittyvät häiriöt

yleinen: korvien soiminen
melko harvinainen: kuulon heikentyminen
harvinainen: kuurous

Sydänhäiriöt

yleinen: vähentynyt verenvirtaus sydänverisuonissa, nopeutunut syke
melko harvinainen: rytmihäiriöt, sydänpysähdys, sydänvika, sydänlihassairaus, sydänlihaksen liikakasvu, voimistunut syke, EKG-muutokset, sykemuutokset

harvinainen: nesteen kertyminen sydämen ympärille
erittäin harvinainen: ekokardiografiamuutokset

Verisuonistohäiriöt

erittäin yleinen: kohonnut verenpaine
yleinen: verenvuoto, verisuonten osittainen tai täydellinen tukkeuma, alhainen verenpaine

melko harvinainen: alaraajojen laskimotukos, sokki

Hengityselinhäiriöt

yleinen: hengästyminen, keuhkokudoksen muutokset, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, influenssankaltaiset oireet

melko harvinainen: hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
harvinainen: akuutti hengitysvaikeus

Ruoansulatuskanavan häiriöt

erittäin yleinen: ripuli, pahoinvointi

yleinen:	vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuoto, suutulehdus ja -haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet, vatsavaivat
melko harvinainen:	suolitukos, veren amylaasipitoisuuden nousu, mahan sisällön nousu ruokatorveen, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen:	haimakysta

Maksa- ja sappihäiriöt

yleinen:	häiriöt maksaentsyymeissä ja niiden toiminnassa, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaauriot ja maksatulehdus
harvinainen:	häiriöt maksan verenkierrossa
erittäin harvinainen:	maksan toimintahäiriö, sappitiehyen ahtauma

Ihon häiriöt

yleinen:	kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, hikoilu
melko harvinainen:	dermatiitti, valoherkkyys
harvinainen:	vakava sairaus, johon liittyy ihon, suun, silmien ja sukuelinten rakkuloitumista, karvoituksen lisääntyminen

Tuki- ja liikuntaelimestön ja nivelten häiriöt

yleinen:	nivel-, alaraaja- tai selkäkipu, lihaskrampit
melko harvinainen:	nivelvaivat

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

erittäin yleinen:	munuaishäiriöt
yleinen:	munuaisten vajaatoiminta, vähävirtsaisuus, heikentynyt tai kivulias virtsaaminen
melko harvinainen:	virtsanerityksen puute, kivuliaat kuukautiset ja kuukautishäiriöt
erittäin harvinainen:	kivulias virtsaaminen, johon liittyy verivirtsaisuus

Yleisluntoiset häiriöt

yleinen:	yleinen heikkous, kuume, nesteen kertyminen elimistöön, kipu ja epämukava olo, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu, ruumiinlämmön säätelyhäiriö
melko harvinainen:	monielinähäiriö, influenssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus tai epänormaaliuden tunne, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen, painon lasku
harvinainen:	jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavauma
erittäin harvinainen:	rasvakudoksen lisääntyminen

Siirännäiseen liittyvät häiriöt

yleinen:	siirännäisen toimintahäiriöt
----------	------------------------------

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. <(KAUPPA)NIMI>:N SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. {lyhenne, jota on käytetty viimeisestä käyttöpäivämäärästä [täytetään kansallisesti]} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[Täytetään kansallisesti]

6. MUUTA TIETOA

Mitä <(Kauppa)nimi> sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusi.
- Muut aineet ovat [Täytetään kansallisesti].

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Prograf:

Itävalta, Kypros, Tshekin tasavalta, Tanska, Saksa, Kreikka, Espanja, Suomi, Ranska, Unkari, Irlanti, Italia, Norja, Puola, Portugali, Slovakia, Slovenia, Ruotsi, Yhdistynyt kuningaskunta.

Prograft:

Belgia, Luxemburg, Alankomaat.

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}