

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
Tacforius 5 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi depotkapseli sisältää 53,725 mg laktoosia.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi depotkapseli sisältää 107,45 mg laktoosia.

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 3 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi depotkapseli sisältää 322,35 mg laktoosia.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan
Yksi depotkapseli sisältää 537,25 mg laktoosia.
Yksi depotkapseli sisältää 0,0154 mg uuskokkiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
Liivatekapseli, jonka vaaleankeltaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”0.5 mg”.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
Liivatekapseli, jonka valkoiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”1 mg”.

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
Liivatekapseli, jonka vaalean oranssiin kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”3 mg”.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
Liivatekapseli, jonka harmahtavan punaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean

oranssiin runko-osaan merkintä ”5 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen munuais- tai maksasiirteen saaneilla aikuisilla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen siirteen hyljinnän hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Tacforius on kerran vuorokaudessa suun kautta otettava takrolimuusimuoto. Tacforius-hoito vaatii huolellista, asianmukaisen pätevyyden ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Tätä lääkevalmistetta saa määrätä ja immunosuppressiivista hoitoa muuttaa ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta.

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtaminen keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa ei ole turvallista. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan siirteen hyljintään tai haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusilääkemuotoa ja sen mukaista vuorokausiannostusta. Lääkemuodon ja annostuksen muutokset tulee tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos lääkemuotoa vaihdetaan, potilaan lääkevastetta on seurattava ja annosta säädettävä systeemisen takrolimuusialtistuksen ylläpitämisen varmistamiseksi.

Annostus

Alla esitetyt aloitusannossuosituksot ovat vain ohjeellisia. Tacforius-valmistetta annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Tacforius-annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääkepitoisuuksien seuranta (ks. ”Lääkepitoisuuksien seuranta” jäljempänä). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

De novo -munuaissiirteen saaneilla potilailla takrolimuusin AUC₀₋₂₄ depotkapseleita käytettäessä oli 1. päivänä 30 % alempi ja maksasiirteen saaneilla 50 % alempi verrattuna lääkeaineen välittömästi vapautuviin kapseleihin vastaavia annoksia käytettäessä. Neljänteen päivään mennessä systeeminen altistus – vähimmäispitoisuuksina mitattuna – on kummallakin valmisteella sama sekä munuais- että maksasiirteen saaneilla. Kahden ensimmäisen viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen suositellaan Tacforius-hoidon aikana huolellista ja tiheää takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien mittausta, jotta voidaan varmistua riittävästä lääkkeitä käytetystä välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, saattaa kestää useita päiviä ennen kuin vakaa tila saavutetaan Tacforius-annoksen muuttamisen jälkeen.

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteen hyljinnän ehkäisemiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kestoä taten voida rajata.

Munuaissiirteen hyljinnän ehkäisy

Tacforius-hoito tulee aloittaa annoksella 0,20–0,30 mg/kg/vrk, joka annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin. Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Tacforius-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Tacforiusta

monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Maksasiirteiden hyljinnän ehkäisy

Tacforius-hoito tulee aloittaa annoksella 0,10–0,20 mg/kg/vrk, joka annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin. Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12–18 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Tacforius-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Tacforiusta monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Siirtyminen välittömästi takrolimuusia vapauttavien kapseleiden käytöstä Tacforius-hoitoon

Allogeenisen siirteiden saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet kahdesti vuorokaudessa otettavia, välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita ja joiden lääkitys täytyy vaihtaa kerran vuorokaudessa otettaviin Tacforius-depotkapseleihin, kokonaisvuorokausiannoksen on oltava suhteessa 1:1 (mg:mg). Tacforius-lääke tulee ottaa aamuisin.

Kliinisesti vakaiden potilaiden, jotka siirtyivät välittömästi takrolimuusia vapauttavista kapseleista (kahdesti vuorokaudessa) depotkapseleihin (kerran vuorokaudessa) ja joiden kokonaisvuorokausiannos oli suhteessa 1:1 (mg:mg), systeeminen altistus takrolimuusille (AUC_{0-24}) depotkapseleita käytettäessä oli n. 10 % alempi kuin välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita käytettäessä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde oli depotkapseleita käytettäessä sama kuin välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita käytettäessä. Siirryttäessä välittömästi takrolimuusia vapauttavista kapseleista Tacforiukseen on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia mitattava ennen vaihtoa sekä kahden viikon kuluessa sen jälkeen. Siirtymisen jälkeen on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia seurattava ja tarvittaessa muutettava annosta samantasoisien systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi. Annosta on muutettava samantasoisien systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi.

Siirtyminen siklosporiinihoidosta takrolimuusihoitoon

Varovaisuutta on noudatettava, kun potilas siirretään siklosporiinipohjaisesta hoidosta takrolimuusipohjaiseen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Tacforius-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos veren siklosporiinipitoisuudet ovat korkeat. Käytännössä takrolimuusihoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Allogeenisen siirteiden hyljinnän hoito

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia takrolimuusiannoksia, lääkitykseen lisättyä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia hoitajaksoja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta, kuten vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), Tacforius-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Allograftisiirteiden hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen

Kun siirrytään muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä kerran vuorokaudessa otettavaan Tacforius-lääkitykseen, hoito tulee aloittaa munuais- ja maksansiirrosta suositellulla oraalilla aloitusannoksella siirteiden hyljinnän ehkäisemiseksi.

Allogeenisen siirteiden hyljinnän hoito sydämensiirron jälkeen

Aikuisilla Tacforius-hoitoon siirtyvillä potilailla kerran vuorokaudessa aamuisin annettava oraalinen aloitusannos on 0,15 mg/kg/vrk.

Allogeenisen siirteiden hyljinnän hoito muiden allogeenisten elinsiirtojen jälkeen

Vaikka takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden käytöstä keuhko-, haima- tai ohutsuolisiirtepotilailla ei ole kliinistä kokemusta, takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita on

käytetty keuhkosiirrepotilaille oraalisella aloitusannoksella 0,10–0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilaille oraalisella aloitusannoksella 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiirrepotilaille oraalisella aloitusannoksella 0,3 mg/kg/vrk.

Lääkepitoisuuksien seuranta (Therapeutic drug monitoring)

Annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään kokoveren takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien seuranta.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Julkaistussa kirjallisuudessa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenettelmät tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde on välittömästi takrolimuusia vapauttavilla kapsleilla ja depotkapsleilla samanlainen.

Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia veressä tulee tarkkailla siirtoleikkauksen jälkeisenä aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuudet tulee mitata noin 24 tuntia Tacforius-annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Vähimmäispitoisuuksia on suositeltavaa mitata usein kahden ensimmäisen viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen ja jaksottaisesti ylläpitohoidon aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia tulee seurata tarkasti myös siirryttäessä välittömästi takrolimuusia vapauttavasta valmisteesta Tacforius-lääkkeen käyttöön, annosmuutosten tai immunosuppressiivisen hoidon muutosten jälkeen tai käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Veren lääkepitoisuuksien seurantatiheydestä päätetään kliinisen tarpeen mukaan. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, haluttu vakaa tila saatetaan saavuttaa vasta useita päiviä Tacforius-annosmuutosten jälkeen.

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusin vähimmäispitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tila on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia. Kliinisessä käytännössä kokoveren vähimmäispitoisuudet pian siirtoleikkauksen jälkeen ovat yleensä olleet noin 5–20 ng/ml maksansiirtopotilaille ja noin 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilaille. Ylläpitohoidossa maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden veren lääkepitoisuudet ovat yleensä olleet noin 5–15 ng/ml.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2), annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seuranta (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsanerityksen seuranta).

Rotu

Valkoihoisiin verrattuna mustaihoiset potilaat saattavat tarvita suurempia takrolimuusiannoksia samanlaisten vähimmäispitoisuuksien saavuttamiseksi.

Sukupuoli

Ei ole näyttöä siitä, että miehet ja naiset tarvitsisivat erilaisia annoksia samanlaisten vähimmäispitoisuuksien saavuttamiseksi.

Iäkkäät

Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että iäkkäiden annostusta olisi muutettava.

Pediatriset potilaat

Tacforius-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan vähäisen tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Tacforius on takrolimuusin kerran päivässä suun kautta annosteltava muoto. Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kerran vuorokaudessa aamuisin. Tacforius kovat depotkapselit on nautittava välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen. Potilasta on neuvottava olemaan nielemättä kuivausainetta. Kapselit tulee niellä kokonaisina nesteen (mieluiten veden) kanssa. Tacforius-depotkapselit pitää yleensä ottaa tyhjiin vatsaan tai viimeistään tunti ennen aterialta tai 2–3 tuntia aterian jälkeen, maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2). Ottamatta jäänyt aamuannos tulisi ottaa mahdollisimman pian saman päivän aikana. Seuraavana aamuna ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Jos potilas ei pysty nielemään lääkkeitä heti siirtoleikkauksen jälkeen, takrolimuusihoidon voidaan aloittaa laskimonsisäisesti (ks. takrolimuusia 5 mg/ml sisältävää infuusiokonsentraattia koskeva valmisteyhteenveto) annoksella, joka on noin viidesosa vastaavaan käyttöaiheeseen suositellusta oraalista annoksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Yliherkkyys muille makrolideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkitysvirheitä, kuten välittömästi lääkeainetta vapauttavien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteen vaihtumista keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa, on havaittu. Tämä on aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia, kuten siirteen hyljintää tai muita, joko liiallisesta tai liian vähäisestä takrolimuusialtistuksesta johtuvia haittavaikutuksia. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusimuotoa asianmukaisella vuorokausiannostuksella. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Rajallisten turvallisuus- ja/tai tehotietojen vuoksi Tacforiusta ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon.

Kliinisiä tietoja ei vielä ole saatavilla depotmuotoisen takrolimuusin käytöstä aikuispotilaille muille immunosuppressiivisille lääkkeille vastustuskykyisen hyljinnän hoidossa.

Kliinisiä tietoja ei vielä ole saatavilla depotmuotoisen takrolimuusin käytöstä siirteen hyljinnän ehkäisyssä aikuisilla allogeenisestä sydänsiirteistä saaneilla potilailla.

Seuraavia seikkoja tulee seurata rutiininomaisesti heti siirtoleikkauksen jälkeen: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näkö, paastoglukoosiarvot, elektrolyytit (etenkin kalium), maksan ja munuaisten toimintakokeet, veriarvot, hyttymisarvot ja plasman proteiinit. Jos kliinisesti merkitseviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista on harkittava.

Käytettäessä samanaikaisesti takrolimuusin kanssa aineita, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5) – etenkin voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (kuten telapreviiri, bosepreviiri, ritonaviiri, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) tai CYP3A4:n induktoreja (kuten rifampisiini, rifabutiini) – tulee veren takrolimuusipitoisuuksia seurata, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana.

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan tai veren takrolimuusipitoisuuden nousuun ja takrolimuusitoksisuuden riskiin johtavan interaktion riskin vuoksi

mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai muita rohdoksia sisältävien rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää takrolimuusihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

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

Kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästävien diureettien käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

Takrolimuusin ja tiettyjen munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa munuaistoksisten tai neurotoksisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

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

Maha-suolikanavan häiriöt

Maha-suolikanavan perforaatiota on todettu takrolimuusia saaneilla potilailla. Koska maha-suolikanavan perforaatio on lääketieteellisesti merkittävä ja saattaa johtaa henkeä uhkaavaan tai vakavaan tilaan, riittäviä hoitotoimenpiteitä tulee harkita välittömästi tähän viittaavien oireiden tai merkkien ilmaantuessa.

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

Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa takrolimuusihoidon välittömästi lääkettä vapauttavilla valmisteilla saaneilla potilailla, ja niitä saattaa esiintyä myös depotkapselivalmistetta saavilla. Useimmat näistä tapauksista ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt potilailla, joilla takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja enimmäispitoisuuksia 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 turvotus. Niinpä suuren riskin omaavia, voimakkaasti immunosupprimoituja potilaita tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukuvauksen tai EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.–12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehitystä, on harkittava Tacforius-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä ja voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymistä lisääviä riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla itsellään tai joiden sukulaisilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä, kongestiivinen sydänsairaus, bradyarytmia ja elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma tai hankittu pidentynyt QT-aika tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä, aiheuttavan elektrolyyttihäiriöitä tai lisäävän takrolimuusialtistusta (ks. kohta 4.5).

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Samanaikaisesti annettu immunosuppressiivisten aineiden, kuten antilymfosyyttisten vasta-aineiden (esim. basiliksimabi, daklitsumabi) yhdistelmä, lisää EBV:hen liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskiä. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negatiivisilla potilailla on todettu olevan suurentunut lymfoproliferatiivisten häiriöiden riski. Tästä syystä tämän ryhmän potilaiden EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen Tacforius-hoidon aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista seurantaa EBV-PCR:ää apuna käyttäen. EBV-PCR-tulos saattaa olla positiivinen kuukausien ajan eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

Kuten muidenkin tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän vaara on tuntematon (ks. kohta 4.8).

Kuten muitakin immunosuppressiivisia lääkkeitä käytettäessä, pahanlaatuisten ihomuutosten mahdollisuuden vuoksi altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jolla on korkea suojakerroin.

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä, Tacforius mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua opportunisti-infektioihin (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot). Näistä mainittakoon BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostiikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita.

Takrolimuusilla hoidetuilla potilailla on todettu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiasyndroomaa (PRES). Jos takrolimuusilla käytävillä potilailla esiintyy PRES:iin viittaavia oireita, kuten päänsärkyä, mielentilan muutoksia, kouristuksia ja näköhäiriöitä, heille tulisi tehdä radiologinen tutkimus (esim. magneettikuvaus). Jos PRES diagnosoidaan, suositellaan verenpaineen ja kouristusten asianmukaista hoitoa sekä systeemisen takrolimuusin käytön välitöntä lopettamista. Useimmat potilaat toipuvat täydellisesti asianmukaisten toimenpiteiden jälkeen.

Puhdas punasoluaplasia

Puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla. Kaikilla kyseisillä potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19 -tartunta, perussairaus tai PRCA:han liittyvä samanaikainen lääkitys.

Eritysisryhmät

Muista kuin valkoihoisista potilaista sekä potilaista, joilla on kohonnut immunologinen riski (esim. uusi elinsiirto, näyttöä paneelin antigeeneille reaktiivisista vasta-aineista (PRA)) on vain vähän kokemusta.

Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Tacforius-depotkapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tacforius 5 mg depotkapselit sisältävät lisäksi uuskokkiinia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Elimistössä esiintyvä takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4:n välityksellä. Näyttöä on myös gastrointestinaalisesta metaboliasta, joka tapahtuu suoliston seinämässä olevan CYP3A4:n välityksellä. Aineiden, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4-isoentsyymiä, samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja voi täten suurentaa tai pienentää takrolimuusin pitoisuutta veressä.

Jos CYP3A4:n metaboliaa mahdollisesti muuttavia tai muuten veren takrolimuusitasoon vaikuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, on erittäin suositeltavaa seurata tarkasti takrolimuusin pitoisuutta veressä samoin kuin QT-ajan pidentymistä (EKG:n avulla), munuaisten toimintaa ja muita haittavaikutuksia ja keskeyttää valmisteen käyttö tai säätää sen annosta siten että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

CYP3A4:n estäjät, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu lisäävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin ja vorikonatsolin, makrolidiantibiootti erytromysiinin, HIV-proteasiin estäjien (esim.

ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri) sekä HCV-proteaasin estäjien (esim. telapreviiri, bosepreviiri) kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla. Farmakokineettisissä tutkimuksissa on todettu, että veriarvojen nousu johtuu pääasiassa takrolimuusin lisääntyneestä oraalisesta hyötyosuudesta gastrointestinaalisen metabolian estymisen ansiosta. Vaikutus maksapuhdistumaan ei ole niin selvä. Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa. *In vitro* -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoiini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretindroni, kinidiini, tamoksifeeni, (triasetyyli) oleandomysiini. Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää. Lansopratsoli ja siklosporiini saattavat estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja siten nostaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia.

Muut yhteisvaikutukset, jotka mahdollisesti johtavat kohonneisiin veren takrolimuusipitoisuuksiin
Takrolimuusi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan voimakas affiniteetti plasman proteiineihin (esim. tulehduskipulääkkeet, oraaliset antikoagulantit sekä oraaliset diabeteslääkkeet) tulee ottaa huomioon.

Muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä, jotka saattavat lisätä takrolimuusin systeemistä altistusta, ovat prokineettiset aineet (kuten metoklopramidi ja sisapridi), simetidini ja magnesium- ja/tai alumiinihydroksidi.

CYP3A4:n induktorit, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien pienenemiseen
Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu vähentävän veren takrolimuusipitoisuuksia: 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 hyljinnän hoitoon annetut suuret prednisoloni- ja metyyliiprednisoloniannokset voivat sekä suurentaa että pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia. Karbamatsipiini, metamsoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4:n 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 raskauden ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäten siten hormoniaaltistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskauden ehkäisymenetelmistä.

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Kliinisen tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan.

Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja antipyriinin (eli fenatsonin) puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Muut kliinisesti haitallisiin vaikutuksiin johtavat yhteisvaikutukset

Takrolimuusin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia (esim. aminoglykosidit, gyraasin estäjät, vankomysiini, kotrimoksatsoli, 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, triamtereni ja spironolaktoni) on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoitoa aikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkeaineita enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa.

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 aiheuttamien haittavaikutusten varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (< 37 viikkoa) (ilmaantuvuus 66 synnytyksestä 123 synnytyksestä, ts. 53,7 %; aineistosta kävi kuitenkin ilmi, että valtaosa vastasyntyneistä oli normaalipainoisia raskauden keston nähden) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa (ilmaantuvuus 8 vastasyntyneellä 111:stä, eli 7,2 %); hyperkalemia kuitenkin paranee itsestään.

Takrolimuusi aiheutti alkio-/sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla, kun annokset olivat emoilte toksisia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Koska vahingollisia vaikutuksia vastasyntyneeseen ei voida poissulkea, naiset eivät saa imettää Tacforius-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömääriä ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takrolimuusi voi aiheuttaa neurologisia ja näköaistin häiriöitä. Vaikutukset saattavat voimistua, jos takrolimuusia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

Tutkimuksia takrolimuusin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Yleisimmät raportoituja haittavaikutuksia (todettiin yli 10 %:lla potilaista) ovat vapina, munuaisten toimintahäiriöt, hyperglykemia, *diabetes mellitus*, hyperkalemia, tulehdukset, hypertonia ja unettomuus.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Kuten on tunnettua muiden voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kohdalla, myös takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut riski saada jokin infektio (virus-, bakteeri-, sienitai alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

BK-virusinfektioon liittyvää nefropatiaa sekä JC-virusinfektioon liittyvää etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä, takrolimuusi mukaan lukien.

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet

Immunosuppressiivisia lääkeaineita saavilla potilailla on suurentunut riski saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä ja pahanlaatuisia ihokasvaimia, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

Veri ja imukudos

yleinen: anemia, trombosytopenia, leukopenia, poikkeavat tulokset punasoluanalyseissä, leukosytoosi
melko harvinainen: koagulopatiat, pansytopenia, neutropenia, poikkeavat tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä
harvinainen: tromboottinen trombosytopeninen purppura, hypoprotrombinemia
tuntematon: puhdas punasoluplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä

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

Umpieritys

harvinainen: hirsutismi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

hyvin yleinen: diabetes mellitus, hyperglykemia, hyperkalemia
yleinen: metabolinen asidoosi, muut elektrolyyttihäiriöt, hyponatremia, nestekuormitus, hyperurikemia, hypomagnesemia, hypokalemia, hypokalsemia, ruokahalun heikkeneminen, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyseridemia, hypofosfatemia
melko harvinainen: dehydraatio, hypoglykemia, hypoproteinemia, hyperfosfatemia

Psyykkiset häiriöt

hyvin yleinen: unettomuus
yleinen: sekavuus ja desorientaatio, masennus, ahdistusoireet, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt, masentuneisuus, mielialahäiriöt, painajaiset
melko harvinainen: psykoottinen häiriö

Hermosto

hyvin yleinen: päänsärky, vapina
yleinen: hermoston häiriöt, kouristuskohtaukset, tajunnan tason häiriöt, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, parestesia ja dysestesia, kirjoitushäiriöt
melko harvinainen: enkefalopatia, keskushermoston verenvuodot ja aivoverisuonitapahtumat, kooma, puheen ja kielen häiriöt, paralyysi ja pareesi, amnesia
harvinainen: hypertonia

hyvin harvinainen: myastenia

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

yleinen: tinnitus
melko harvinainen: huonokuuloisuus (hypakusia)
harvinainen: sensorineuraalinen kuurous
hyvin harvinainen: kuulon heikkeneminen

Sydän

yleinen: iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia
melko harvinainen: sydämen vajaatoiminta, kammioperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, kardiomyopatia, sydämen kammiohypertrofia, sydämentykytys
harvinainen: perikardiaalinen effuusio
hyvin harvinainen: kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

hyvin yleinen: ripuli, pahoinvointi
yleinen: ruoansulatuskanavan oireet, oksentelu, maha-suolikanavan vaivat ja vatsakipu, maha-suolikanavan tulehdukset; maha-suolikanavan verenvuoto, ulseraatio ja perforaatio; askites, suutulehdus ja suun haavaumat, ummetus, dyspeptiset oireet, ilmavaivat, pöhöttyminen ja turvotus, löysät ulosteet
melko harvinainen: akuutti ja krooninen pankreatiitti, suolilama (paralyttinen ileus), ruokatorven refluksitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen: haiman pseudokysta, epätäydellinen suolentukkeuma (subileus)

Maksa ja sappi

yleinen: sappiteiden häiriöt, heptosellulaariset vauriot ja hepatiitti, kolestaasi ja ikterus
harvinainen: veno-okklusiivinen maksasairaus, maksavaltimon tromboosi
hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

harvinainen: vähentynyt liikkuvuus

Munuaiset ja virtsatiet

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

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: kivuliaat kuukautiset (dysmenorrea) ja verenvuoto kohdusta

Yleisireet ja antopaikassa todettavat häirit

yleinen: kuume, kipu ja epämiellyttävä olo, heikotustilat, turvotus, ruumiinlämmön aistimisen häiriöt
melko harvinainen: influenssan kaltaiset oireet, hermostuneisuus, epätavallinen olo, monielinhäiriö, painon tunne rinnassa, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen
harvinainen: kaatuminen, ulkus, kiristävä tunne rinnassa, jano
hyvin harvinainen: rasvakudoksen lisääntyminen

Tutkimukset

hyvin yleinen: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
yleinen: veren AFOS-arvon nousu, painon nousu
melko harvinainen: amylaasipitoisuuden nousu, poikkeavat EKG-löydökset, sykkeen/pulssin poikkeavuudet tutkimuksissa, painon lasku, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen
hyvin harvinainen: poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen

Vammat ja myrkytykset

yleinen: siirrännäisen toimintahäiriöt

Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi lääkeainetta vapauttavien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtumista keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa, on havaittu. Tämän on useissa tapauksissa ilmoitettu johtaneen siirteen hyljintään (esiintymistiheys on tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostapauksia on raportoitu; oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus sekä veren ureatyypiarvojen, seerumin kreatiniiniarvojen ja alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen.

Takrolimuusihoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin ja annettava oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään hemofiltraation tai -diafiltraation avulla yksittäisillä potilailla, joiden plasman lääkepitoisuudet ovat olleet hyvin suuret. Jos toksinen annos on otettu suun kautta, pian lääkkeenoton jälkeen toteutettava mahahuuhtelu ja/tai adsorboivien aineiden (kuten lääkehiilen) anto voi olla eduksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

Vaikutusmekanismi

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

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

Takrolimuusi estää etenkin sytotoksisten lymfosyyttien muodostusta. Siirteen hyljintä johtuu lähinnä näiden solujen toiminnasta. Takrolimuusi ehkäisee T-solujen aktivaatiota ja auttaja-T-soluista riippuvaista B-solujen proliferaatiota sekä lymfokiiniin (esim. interleukiini-2 ja interleukiini-3 ja gammainterferoni) muodostusta ja interleukiini-2-reseptorin ekspressiota.

Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin kerran päivässä annosteltavaa depotkapselimuotoista takrolimuusia

Maksansiirto

Takrolimuusia sisältävien, välittömästi lääkeainetta vapauttavien sekä depotvalmisteiden tehoa ja turvallisuutta (molemmat yhdessä kortikosteroidien kanssa) verrattiin 471:llä maksasiirteeseen *de novo* saaneella potilaalla. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisen 24 viikon aikana siirrosta oli 32,6 % (n = 237) takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita saaneiden ryhmässä ja 29,3 % (n = 234) välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneiden ryhmässä. Hoitojen välinen ero (takrolimuusia sisältävät depotkapselit–takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit) oli 3,3 % (95 % luottamusväli [-5,7 %–12,3 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli 89,2 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneillä potilailla ja 90,8 % välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneilla potilailla. Takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneessä haarassa 25 potilasta kuoli (14 naista, 11 miestä) ja takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneessä haarassa 24 potilasta kuoli (5 naista, 19 miestä). Siirteeseen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli 85,3 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 85,6 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä.

Munuaisensiirto

Takrolimuusia sisältävien, välittömästi lääkeainetta vapauttavien sekä depotvalmisteiden tehoa ja turvallisuutta (molemmat yhdessä mykofenolaattimofetiilin, eli MMF:n, ja kortikosteroidien kanssa), verrattiin 667:llä munuaissiirteeseen *de novo* saaneella potilaalla. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisen 24 viikon aikana siirrosta oli 18,6 % (n = 331) takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita saaneiden ryhmässä ja 14,9 % (n = 336) välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneiden ryhmässä. Hoitojen välinen ero (takrolimuusia sisältävät depotkapselit–takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit) oli 3,8 % (95 % luottamusväli [-2,1 %–9,6 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli 96,9 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneillä potilailla ja 97,5 % välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneilla potilailla. Takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneessä haarassa 10 potilasta kuoli (3 naista, 7 miestä) ja takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneessä haarassa 8 potilasta kuoli (3 naista, 5 miestä). Siirteeseen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli 91,5 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 92,8 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä.

Takrolimuusia sisältävien, välittömästi lääkeainetta vapauttavien sekä depotvalmisteiden ja siklosporiinin tehoa ja turvallisuutta (kaikki yhdessä basiliksimabi-induktion, MMF:n ja kortikosteroidien kanssa) verrattiin 638:llä munuaissiirteen *de novo* saaneella potilaalla. Hoidon tehon puutteen ilmaantuvuus 12 kuukauden jälkeen (määritelminä kuolema, siirteen irtoaminen, biopsialla vahvistettu akuutti hyljintä, tai potilaan seurannasta poisjääminen) oli 14,0 % (n = 214) takrolimuusia depotkapseleina käyttäneiden ryhmässä, 15,1 % (n = 212) takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 17,0 % (n = 212) siklosporiinia saaneiden ryhmässä. Hoitojen välinen ero (takrolimuusia sisältävät depotkapselit–siklosporiini) oli -3,0 % (95,2 % luottamusväli [-9,9 %–4,0 %]) verrattaessa takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden käyttöä siklosporiiniin ja -1,9 % (takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit–siklosporiini) (95,2 % luottamusväli [-8,9 %–5,2 %]) verrattaessa takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita siklosporiiniin. Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli 98,6 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä, 95,7 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 97,6 % siklosporiinihoitoa saaneiden ryhmässä. Takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneessä haarassa 3 potilasta kuoli (kaikki miehiä), takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneessä haarassa 10 potilasta kuoli (3 naista, 7 miestä) ja siklosporiinihaarassa 6 potilasta kuoli (3 naista, 3 miestä). Siirteen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli 96,7 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä, 92,9 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 95,7 % siklosporiinia käyttäneiden ryhmässä.

Kahdesti vuorokaudessa otettavien, välittömästi takrolimuusia vapauttavien kapseleiden kliininen teho ja turvallisuus elinten primaarisiirroissa

Prospektiivisissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosiirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensiiirrepotilaalla. Suun kautta otettavien, välittömästi takrolimuusia vapauttavien kapseleiden turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisten- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkosiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin suun kautta otettavia, takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita, käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirron jälkeisen 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 %.

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 66 potilasta saivat takrolimuusia ja 67 potilasta siklosporiinia. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,025 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,15 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin vähimmäistavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 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 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 takrolimuusihoidon 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. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin tavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 12–15 ng/ml. Yhden vuoden

elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %.

Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsiirrosta.

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

Haimansiirto

Monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin jossa käytettiin suun kautta otettavia, takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita, tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia (n = 103) tai siklosporiinia (n = 102). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädettiin niin, että vähimmäistavoitteeksi asetettu pitoisuus 8–15 ng/ml saavutettiin 5. päivään mennessä ja 5–10 ng/ml 6. kuukauden jälkeen. Haimasiirteen jälkeinen eloonjääminen yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä (p < 0,0005). Munuaissiirteen jälkeinen eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoidon, mutta vain 6 takrolimuusihoidon saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa.

Ohutsuolensiiro

Suun kautta otettavien, takrolimuusia välittömästi vapauttavien kapseleiden käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiiroon jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiro, 75:llä maksa-ohutsuolensiiro ja 25:llä monielinsiiro) aktuaarilinen yhden vuoden eloonjäämisluvut oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluvut oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluvut oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalisin aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiiroon tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistavat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla daklitumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset vähimmäistavoitteeksi asetetun pitoisuuden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko maha-suolikanavan alueelta.

Takrolimuusi imeytyy yleensä nopeasti. Tacforius on hitaasti lääkeainetta vapauttava takrolimuusimuoto, jolla siksi on laaja oraalisin imeytymisprofiili. Huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan keskimäärin noin 2 tunnissa (t_{max}).

Imeytyminen vaihtelee ja takrolimuusin keskimääräinen oraalisin biologinen hyötyosuus (tutkittu välittömästi lääkeainetta vapauttavilla kapseleilla) on 20 %–25 % (yksilöllinen vaihteluväli aikuisilla: 6–43 %). Takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden oraalisin biologinen hyötyosuus laski annettaessa valmistetta aterian jälkeen. Imeytyminen hidastui ja heikkeni annettaessa valmistetta ruoan yhteydessä. Sappineste ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen, ja tästä syystä Tacforius-hoito voidaan aloittaa suun kautta.

Takrolimuusia sisältävän depotvalmisteen AUC-arvon ja kokoveren vähimmäispitoisuuden välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa.

Kokoveren vähimmäispitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion systeemisestä altistuksesta.

Jakautuminen

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 noin 1300 l (terveillä koehenkilöillä). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l.

Metabolia

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 vaikutusta. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista vaikutusta. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä pitoisuuksina systeemissä verenkierrassa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen vaikutukseen.

Erittyminen

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä kokoveren pitoisuuksista arvioitu kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 2,25 l/h. Aikuisilla maksansiirtopotilailla havaitut arvot ovat olleet 4,1 l/h, munuaissiirtopotilailla 6,7 l/h ja sydänsiirtopotilailla 3,9 l/h. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurentavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, sekä kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia.

Kun ¹⁴C-leimattua takrolimuusia annettiin laskimoon tai suun kautta, valtaosa radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 2 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Alle 1 % takrolimuusista erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen ja virtsaan. Tämä viittaa siihen, että takrolimuusi eliminoituu lähes täysin metaboliittien muodossa. Eliminaatio tapahtuu lähinnä sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaneilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Annettaessa takrolimuusia laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1–1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QTc-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet olivat yli 150 ng/ml, mikä on yli 6 kertaa suurempi kuin takrolimuusia sisältävillä depotkapseleilla kliinisten elinsiirtojen yhteydessä todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

Rotilla ja kaneilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emoille merkitsevää toksisuutta. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja jälkeläisten syntymäpaino, elinkelpoisuus ja kasvu heikkenivät.

Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömäärää ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Etyyliselluloosa
Hypromelloosi 2910

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti.

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova

Kapselin kuori:

Punainen rautaoksidi (E 172)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Liivate.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

Kapselin kuori:

Punainen rautaoksidi (E 172)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Liivate.

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova

Kapselin kuori:

Punainen rautaoksidi (E 172)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Liivate.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova

Kapselin kuori:

Punainen rautaoksidi (E 172)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Musta rautaoksidi (E 172)

Uuskokkiini (E 124)

Liivate.

Painomuste:

Shellakka

Propyleeniglykoli

Musta rautaoksidi (E 172)

Kaliumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n (polyvinyylidikloridin) kanssa. Putket, ruiskut ja muut Tacforius-depotkapseleista valmistettavan suspension valmistukseen käytettävät laitteet eivät saa sisältää PVC:tä.

6.3 Kesto aika

Tacforius 0,5 mg ja 1 mg depotkapselit, kovat

2 vuotta.

Tacforius 3 mg ja 5 mg depotkapselit, kovat

30 kuukautta.

Alumiinikääreen avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus tai perforoitu läpipainopakkaus, jossa depotkapselit yksittäispakattuina. 10 kapselia sisältävät läpipainolevyt on pakattu kuivausainetta sisältäviin alumiinipusseihin.

Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kovaa depotkapselia läpipainolevyissä sekä 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 ja 100 x 1 kovaa depotkapselia perforoiduissa läpipainopakkauksissa, joissa depotkapselit yksittäispakattuina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1244/001
EU/1/17/1244/002
EU/1/17/1244/003
EU/1/17/1244/004
EU/1/17/1244/005
EU/1/17/1244/006
EU/1/17/1244/007
EU/1/17/1244/008
EU/1/17/1244/009
EU/1/17/1244/010
EU/1/17/1244/011
EU/1/17/1244/012
EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014
EU/1/17/1244/015
EU/1/17/1244/016
EU/1/17/1244/017
EU/1/17/1244/018
EU/1/17/1244/019
EU/1/17/1244/020
EU/1/17/1244/021
EU/1/17/1244/022
EU/1/17/1244/023
EU/1/17/1244/024
EU/1/17/1244/025
EU/1/17/1244/026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksa

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatia

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov
747 70
Tšekki

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Mogilska 80
31-546 Krakow
Puola

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Espanja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Ut 13
4042 Debrecen
Unkari

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg takrolimuusia.
1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg takrolimuusia.
1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 3 mg takrolimuusia.
1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

0,5 mg, 1 mg, 3 mg

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

5mg

Sisältää laktoosia ja uuskokkiinia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depotkapselia
30 x1 depotkapselia
50 depotkapselia
50 x 1 depotkapselia
60 depotkapselia
60 x 1 depotkapselia
100 depotkapselia
100 x 1 depotkapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1244/001 30 kapselia
EU/1/17/1244/002 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/003 50 kapselia
EU/1/17/1244/004 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/005 100 kapselia
EU/1/17/1244/006 100x1 kapselia
EU/1/17/1244/007 30 kapselia
EU/1/17/1244/008 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/009 50 kapselia
EU/1/17/1244/010 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/011 60 kapselia
EU/1/17/1244/012 60x1 kapselia
EU/1/17/1244/013 100 kapselia
EU/1/17/1244/014 100x1 kapselia
EU/1/17/1244/015 30 kapselia
EU/1/17/1244/016 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/017 50 kapselia
EU/1/17/1244/018 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/019 100 kapselia
EU/1/17/1244/020 100x1 kapselia
EU/1/17/1244/021 30 kapselia
EU/1/17/1244/022 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/023 50 kapselia

EU/1/17/1244/024 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/025 100 kapselia
EU/1/17/1244/026 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tacforius 0,5 mg
Tacforius 1 mg
Tacforius 3 mg
Tacforius 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkaps.
Tacforius 1 mg depotkaps.
Tacforius 3 mg depotkaps.
Tacforius 5 mg depotkaps.
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

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

ALUMIINIPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkapseli
Tacforius 1 mg depotkapseli
Tacforius 3 mg depotkapseli
Tacforius 5 mg depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tacforius on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tacforius-depotkapseleita
3. Miten Tacforius-depotkapseleita käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tacforius-depotkapselien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tacforius on ja mihin sitä käytetään

Tacforius-depotkapselit sisältävät vaikuttavana aineenaan takrolimuusia, joka on immunosuppressiivinen lääkeaine. Elinsiirron (maksa, munuainen) jälkeen elimistösi immuunijärjestelmä pyrkii hylkimään uutta elintä. Tacforius-lääkettä käytetään estämään tätä immuunivastetta, jotta elimistö hyväksyisi siirretyn elimen.

Sinulle voidaan määrätä Tacforius-lääkettä myös maksa-, munuais- tai sydänsiirteen tai muun elinsiirteen hyljinnän hoitoon silloin, kun aiemmin saamallasi hoidolla ei ole pystytty hallitsemaan immuunivastetta siirtoleikkauksen jälkeen.

Tacforius-lääkettä käytetään aikuisten hoidossa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tacforius-depotkapseleita

Älä ota Tacforius-depotkapseleita

- jos olet allerginen (yliherkkä) takrolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen sirolimuusille tai makrolideihin kuuluville antibiooteille (esim. erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini).

Varoitukset ja varotoimet

Takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit (esim. Tacni) ja Tacforius-depotkapselit sisältävät molemmat takrolimuusia vaikuttavana aineenaan. Tacforius-depotkapseleita otetaan kuitenkin vain kerran päivässä, kun välittömästi lääkeainetta vapauttavia kapseleita tulee ottaa kahdesti päivässä. Tämä johtuu siitä, että takrolimuusin vapautuminen Tacforius-depotkapseleista on tavallista hitaampaa (lääkeainetta vapautuu hitaammin pidemmän ajan kuluessa). Tacforius-depotkapseleita ja takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita ei voida käyttää toisiaan korvaavina valmisteina.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- käytät jäljempänä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Tacforius” mainittuja lääkkeitä
- sinulla on tai on ollut maksavaivoja
- sinulla on yli vuorokauden kestävä ripuli
- sinulla on kovaa vatsakipua, johon saattaa liittyä muita oireita, kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia tai oksentelua
- sinulla on muutoksia sydämesi sähköisessä aktiviteetissa (jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi).

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan Tacforius-annostasi.

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa aika ajoin määrätä otettavaksi veri- ja virtsakokeita sekä tehtäväksi sydän- ja näkö tutkimuksia oikean Tacforius-annoksen määrittämiseksi.

Rajoita altistumistasi auringonvalolle ja UV-säteilylle Tacforius-lääkkeen käytön aikana. Tämä siitä syystä, että immunosuppressiiviset lääkkeet saattavat lisätä ihosyövän riskiä. Käytä asianmukaista suojaavaa vaateetusta ja aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

Lapset ja nuoret

Tacforius-depotkapseleita ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tacforius

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt sekä rohdosvalmisteet.

Tacforius-valmistetta ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti siklosporiinin (toisen elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn käytettävän lääkkeen) kanssa.

Muut ottamasi lääkkeet voivat vaikuttaa Tacforius-lääkkeen pitoisuuteen veressä, ja Tacforius-lääkkeen käyttö voi vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin veressä, mikä saattaa vaatia Tacforius-valmisteen käytön keskeyttämistä, tai sen annoksen suurentamista tai pienentämistä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavanlaisia lääkkeitä:

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itraconatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini ja rifampisiini
- HIV-proteaaasin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), joita käytetään HIV-infektion hoitoon
- HCV-proteaaasin estäjiä (esim. telapreviiri, bosepreviiri), joita käytetään hepatiitti C - virusinfektion hoitoon
- mahahaavan ja happorefluksin hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. omepratsoli, lansopratsoli tai simetidiini)
- antiemeettejä, joita käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (esim. metoklopramidi)
- sisapridia tai magnesium-/alumiinihydroksidia (näistä lääkkeitä)
- ehkäisytabletteja tai muita etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita tai danatsolia sisältäviä hormonivalmisteita
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi ja verapamiili)
- sydämen epäsäännöllisen rytmien säätelyyn käytettäviä rytmihäiriölääkkeitä (amiodaroni)
- ”statiineiksi” kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneiden kolesterolin ja triglyseridien hoitoon
- fenytoiinia tai fenobarbitaalia (epilepsialääkkeitä)
- prednisolonia ja metyyliiprednisolonia, jotka ovat kortikosteroideja, joita käytetään tulehdusten hoitoon tai immuunijärjestelmän heikentämiseen (esim. elinsiirteen hyljinnässä)
- nefatsodonia (masennuslääkettä)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille, jos käytät tai sinulle tulee tarve käyttää ibuprofeenia (kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon), amfoterisiini B:tä (bakteeri-infektion hoitoon) tai viruslääkkeitä (virusinfektioiden hoitoon, esim. asikloviiri). Näiden käyttö voi pahentaa munuais- tai keskushermosto-oireita, jos niitä otetaan samanaikaisesti Tacforius-kapseleiden kanssa.

Lääkärin tulee myös tietää, jos käytät kaliumlisiä tai tiettyjä nesteenoistolääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, kohonneen verenpaineen tai munuaissairauden hoitoon (esim. amiloridi, triamtereeni tai spironolaktoni); kuumeen, tulehduksen tai kivun hoitoon käytettäviä, steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet, esim. ibuprofeeni); antikoagulantteja (verenohennuslääkkeitä); tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä Tacforius-hoidon aikana.

Jos olet jonkin rokotteen tarpeessa, kerro asiasta hoitavalle lääkärillesi etukäteen.

Tacforius ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippihedelmän (myös mehun) nauttimista Tacforius-valmisteen käytön aikana, sillä se saattaa vaikuttaa tämän lääkeaineen pitoisuuteen veressä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tacforius erittyy ihmisen rintamaitoon, joten Tacforius-hoidon aikana ei saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet huimausta tai uneliaisuutta, tai jos sinulla on näkövaikeuksia Tacforius-valmisteen ottamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia esiintyy tavallista useammin, jos Tacforius-hoidon aikana käytetään alkoholia.

Tacforius sisältää laktoosia

Tacforius-depotkapselit sisältävät laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tacforius 5 mg kapselit sisältävät uuskokkiinia

Tacforius 5 mg kapselit sisältävät uuskokkiinia. Tämä voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Tacforius-depotkapseleita käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tätä lääkettä saa määrää vain elinsiirtopotilaiden hoitoon erikoistunut lääkäri.

Varmista joka kerta lääkettä noutaessasi, että saat samaa takrolimuusilääkettä kuin aikaisemminkin, ellei elinsiirtoihin erikoistunut lääkäri ole hyväksynyt lääkkeen vaihtamista toiseen takrolimuusilääkkeeseen. Tämä lääke pitää ottaa kerran päivässä. Jos lääke ei ole ulkonäöltään samanlainen kuin yleensä tai jos annostusohjeet ovat muuttuneet, keskustele asiasta mahdollisimman pian lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa varmistaaksesi, että olet saanut oikeaa lääkettä.

Lääkäri määrittää hyljinnän ehkäisyyn tarkoitettujen aloitusannoksen painosi perusteella. Heti elinsiirron jälkeen annettava aloitusannos on siirteestä riippuen yleensä

0,10–0,30 mg/painokilo/vrk.

Hyljinnän hoidossa voidaan käyttää samaa annostusta.

Annoksesi riippuu yleistilastasi ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestäsi.

Tacforius-hoidon aloittamisen jälkeen lääkäri määrää otettavaksi säännöllisiä verikokeita oikean annoksen määrittämiseksi. Myöhemmin säännölliset lääkärin määräämät verikokeet ovat välttämättömiä oikean annoksen määrittämiseksi ja annoksen muuttamiseksi aika ajoin. Yleensä lääkäri pienentää Tacforius-annostasi, kun tilasi on vakiintunut. Lääkäri antaa sinulle tarkat ohjeet siitä, kuinka monta kapselia sinun pitää ottaa.

Sinun on otettava Tacforius-lääkkeesi joka päivä niin kauan kuin tarvitset immunosuppressiota elinsiirteen hyljinnän ehkäisemiseksi. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin.

Tacforius otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin. Ota Tacforius tyhjään mahaan tai 2–3 tuntia aterian jälkeen. Odota vähintään yksi tunti ennen seuraavaa ateriaa. Ota kapselit heti, kun olet irrottanut ne läpipainopakauksestaan. Kapselit tulee niellä **kokonaisina** vesilasillisen kera. Älä nielaise foliokääreessä olevaa kuivausainetta.

Jos otat enemmän Tacforius-lääkettä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa Tacforius-valmistetta, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan ensiapuun.

Jos unohtat ottaa Tacforius-annoksesi

Jos olet unohtanut ottaa Tacforius-kapselisi aamulla, ota ne mahdollisimman pian saman päivän aikana. Älä ota kaksinkertaista annosta seuraavana aamuna.

Jos lopetat Tacforius-lääkkeen käytön

Tacforius-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljinnän vaaraa. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tacforius heikentää elimistön omia puolustusmekanismeja (immuunijärjestelmää), minkä seurauksena elimistön puolustuskyky infektioita vastaan ei ole yhtä hyvä kuin normaalisti. Tämän vuoksi saatat olla tavallista alttiimpi infektioille Tacforius-lääkettä käyttäessäsi.

Vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia ja anafylaktisia reaktioita, saattaa esiintyä. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on ilmoitettu esiintyneen Tacforius-hoidon jälkeen.

Puhdasta punasoluaplasiaa (veren punasolujen määrän hyvin voimakasta vähenemistä), agranulosytoosia (veren valkosolujen määrän voimakasta vähenemistä) sekä hemolyyttistä anemiasia (epänormaalia hajoamisesta johtuvaa punasolujen määrän vähenemistä) on ilmoitettu.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Kohonnut verensokeri, *diabetes mellitus*, kohonnut veren kaliumpitoisuus
- Univaikeudet
- Vapina, päänsärky
- Kohonnut verenpaine
- Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- Ripuli, pahoinvointi
- Munuaisvaivat.

Yleiset haittavaikutukset (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Verisolujen (verihiutaleiden, puna- tai valkosolujen) määrän väheneminen, valkosolumäärän lisääntyminen, punasolumäärän muutokset (todetaan verikokeiden perusteella)

- Veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- tai natriumarvojen pieneneminen, nesteylikuormitus, veren virtsahappo- tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun heikkeneminen, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suola-arvojen muutokset (todetaan verikokeiden perusteella)
- Ahdustusoireet, sekavuus sekä ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masentuneisuus, mielialan muutokset, painajaiset, aistiharhat, psyyken häiriöt
- Kouristuskohtaukset, tajunnan tason häiriöt, käsien ja jalkaterien (joskus kivulias) kihelmöinti tai tunnottomuus, heitehuimaus, kirjoituskyvyn häiriöt, hermoston häiriöt
- Näön hämärtyminen, valoherkkyyden voimistuminen, silmäoireet
- Korvien soiminen
- Vähentynyt verenvirtaus sydänverisuonissa, nopeutunut syke
- Verenvuoto, verisuonten osittaiset tai täydelliset tukkeumat, verenpaineen aleneminen
- Hengästyminen, keuhkokudoksen muutokset, neste kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, flunssan kaltaiset oireet
- Vatsavaivat, kuten vatsakipua tai ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuodot, suun tulehdus tai haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet
- Sappivaivat, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaauriot ja maksatulehdus
- Kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu
- Nivel-, raaja- tai selkäkivut, lihaskrampit
- Munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen väheneminen, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa
- Yleinen heikkous, kuume, nesteen kertyminen elimistöön, kipu ja epämukava olo, alkalisen fosfaatin (AFOS-entsyymi) pitoisuuden nousu veressä, painonnousu, ruumiinlämmön aistimiseen liittyvä häiriö
- Siirännäisen toimintahäiriö.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Veren hyytymisarvojen muutokset, kaikkien verisolujen määrän lasku (todettu verikokeiden perusteella)
- Kuivuminen, virtsaumpi
- Verikoetulosten poikkeavuudet: veren valkuaisaine- tai sokeriarvojen pieneneminen, veren fosfaattiarvojen suureneminen, veren laktaattidehydrogenaasiarvojen (eräs entsyymi) kohoaminen
- Syvä tajuttomuus (kooma), aivoverenvuoto, aivohalvaus, halvaus, aivot toiminnan häiriöt, puheen ja kielen häiriöt, muistihäiriöt
- Silmän linssien samentumat, kuulon heikentyminen
- Sydämen rytmihäiriöt, sydänpysähdys, sydämen toiminnan heikentyminen, sydänlihassairaus, sydänlihaksen suurentuneisuus, voimistunut syke, muutokset sydänsähkökäyrässä ja syketiheydessä
- Veritulppa raajan verisuonessa, sokki
- Hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
- Suolitukos, veren amylaasiarvojen kohoaminen, mahansisällön nousu ruokatorveen (refluksi), hidastunut vatsan tyhjeneminen
- Ihotulehdus, polttava tunne iholla auringonvalossa
- Nivelvaivat
- Kivuliaat kuukautiset ja kuukautishäiriöt
- Monielinähäiriö, flunssan kaltaiset oireet, kuumen- ja kylmänherkkyyden voimistuminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus tai epätavallinen olo, painonlasku

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Verihyytymien aiheuttamat pienet verenvuodot ihosta
- Lihasjännityksen lisääntyminen
- Sokeus, kuurous
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille
- Akuutti hengästyneisyys

- Kystanmuodostus haimassa
- Maksan verenkiertohäiriöt
- Vaikea sairaus, jonka yhteydessä iholle, suuhun, silmiin ja sukuelinten alueelle muodostuu rakkuloita, karvoituksen lisääntyminen
- Jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavaumat.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

- Lihashaikkous
- Poikkeavat löydökset sydämen ultraäänitutkimuksessa
- Maksan vajaatoiminta
- Kivulias virtsaaminen, johon liittyy verivirtsaisuus
- Rasvakudoksen lisääntyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tacforius-depotkapselien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja lämpöpainolevyssä ”EXP” yhteydessä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Kovat depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tacforius-lääke sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusi.
Yksi Tacforius 0,5 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg takrolimuusia.
Yksi Tacforius 1 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg:n takrolimuusia.
Yksi Tacforius 3 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 3 mg takrolimuusia.
Yksi Tacforius 5 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg takrolimuusia.
- Muut aineet
kapselin sisällä ovat:
Hypromelloosi 2910, etyyliiselluloosa, laktoosi, magnesiumstearaatti.
kapselikuoressa ovat:
Tacforius 0,5 mg, 1 mg ja 3 mg depotkapselit:
Punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), liivate.
Tacforius 5 mg depotkapselit:

Punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), uuskokkiini (E 124), liivate.
painomusteessa ovat:
Shellakka, propyleeniglykoli, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tacforius 0,5 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden vaaleankeltaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”0.5 mg”. Tacforius 0,5 mg:n depotkapseleita on saatavana sekä tavallisissa että annoksittain perforoiduissa läpipainopakkauksissa. Kapselit on pakattu 10 depotkapselia sisältäviin läpipainolevyihin, jotka toimitetaan alumiinista valmistetuissa suojausseissa. Suojausseissa on myös kuivausainetta. Tavallisia läpipainopakkauksia on saatavana 30, 50 ja 100 depotkapselin pakkauksina ja annoksittain perforoituja läpipainopakkauksia 30 x 1, 50 x 1 sekä 100 x 1 depotkapselin pakkauksina.

Tacforius 1 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden valkoiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”1 mg”. Tacforius 1 mg:n depotkapseleita on saatavana sekä tavallisissa että annoksittain perforoiduissa läpipainopakkauksissa. Kapselit on pakattu 10 depotkapselia sisältäviin läpipainolevyihin, jotka toimitetaan alumiinista valmistetuissa suojausseissa. Suojausseissa on myös kuivausainetta. Tavallisia läpipainopakkauksia on saatavana 30, 50, 60 ja 100 depotkapselin pakkauksina ja annoksittain perforoituja läpipainopakkauksia 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 sekä 100 x 1 depotkapselin pakkauksina.

Tacforius 3 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden vaalean oranssiin kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”3 mg”. Tacforius 3mg:n depotkapseleita on saatavana sekä tavallisissa että annoksittain perforoiduissa läpipainopakkauksissa. Kapselit on pakattu 10 depotkapselia sisältäviin läpipainolevyihin, jotka toimitetaan alumiinista valmistetuissa suojausseissa. Suojausseissa on myös kuivausainetta. Tavallisia läpipainopakkauksia on saatavana 30, 50 ja 100 depotkapselin pakkauksina ja annoksittain perforoituja läpipainopakkauksia 30 x 1, 50 x 1 sekä 100 x 1 depotkapselin pakkauksina.

Tacforius 5 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden harmahtavan punaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”5 mg”. Tacforius 5 mg:n depotkapseleita on saatavana sekä tavallisissa että annoksittain perforoiduissa läpipainopakkauksissa. Kapselit on pakattu 10 depotkapselia sisältäviin läpipainolevyihin, jotka toimitetaan alumiinista valmistetuissa suojausseissa. Suojausseissa on myös kuivausainetta. Tavallisia läpipainopakkauksia on saatavana 30, 50 ja 100 depotkapselin pakkauksina ja annoksittain perforoituja läpipainopakkauksia 30 x 1, 50 x 1 sekä 100 x 1 depotkapselin pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksa

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Kroatia

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
74770
Tšekki

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Mogilska 80
31-546 Krakow
Puola

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Espanja

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD
Tel: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: (+36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +(47) 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel.Nr.: +43/1/97007-0

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

France

Portugal

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland
ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323666

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel:+351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977628500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.