

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Advagraf 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Advagraf 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

üks toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 0,5 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevate kõrvaltoimetega abiained: üks kapsel sisaldab 51,09 mg laktoosi.

Kapslite määrgistamiseks kasutatud trükivärv sisaldab sojaletsitiini jälgi (0,48% trükivärvi koostisest).

Advagraf 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

üks toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevate kõrvaltoimetega abiained: üks kapsel sisaldab 102,17 mg laktoosi.

Kapslite määrgistamiseks kasutatud trükivärv sisaldab sojaletsitiini jälgi (0,48% trükivärvi koostisest).

Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

üks toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 3 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevate kõrvaltoimetega abiained: üks kapsel sisaldab 306,52 mg laktoosi.

Kapslite määrgistamiseks kasutatud trükivärv sisaldab sojaletsitiini jälgi (0,48% trükivärvi koostisest).

Advagraf 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

üks toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 5 mg takroliimust (monohüdraadina).

Teadaolevate kõrvaltoimetega abiained: üks kapsel sisaldab 510,9 mg laktoosi.

Kapslite määrgistamiseks kasutatud trükivärv sisaldab sojaletsitiini jälgi (0,48% trükivärvi koostisest).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel.

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

Želatiinkapslid, mille helekollasele kapslikattele on punases kirjas trükitud "0,5 mg" ja oranžile kapslikehale "★ 647". Kapslid sisaldavad valget pulbrit.

Advagraf 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

Želatiinkapslid, mille valgele kapslikattele on punases kirjas trükitud "1 mg" ja oranžile kapslikehale "★ 677". Kapslid sisaldavad valget pulbrit.

Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

Želatiinkapslid, mille oranžile kapslikattele on punases kirjas trükitud "3 mg" ja oranžile kapslikehale "★ 637". Kapslid sisaldavad valget pulbrit.

Advagraf 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid:

Želatiinkapslid, mille hallikaspunasele kapslikattele on punases kirjas trükitud "5 mg" ja oranžile kapslikehale "★ 687". Kapslid sisaldavad valget pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äratõukereaktsiooni profülaktika täiskasvanud neeru- või maksasiirdamise retsipientidel.

Äratõukereaktsiooni ravi, mis on resistentne ravile teiste immunosupressiivsete ravimitega täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Advagraf on takroliimuse üks kord päevas manustatav suukaudne ravimvorm. Ravi Advagraf'iga eeldab hoolikat jälgimist vastava kvalifikatsiooni ja varustusega personali poolt. Seda ravimit tohivad määrata ja muudatusi immunosupressiivses ravis teha ainult arstid, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja transplantatsioonipatsientidega.

Takroliimuse kiiretoimeliste või toimeainet prolongeeritult vabastavate vormide tahtmatu, ettekatsetamata või järelevalveta vahetamine on ohtlik. See võib põhjustada transplantaadi äratõukereaktsiooni või kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, takroliimuse süsteemse ekspositsiooni kliiniliselt olulise erinevuse tõttu võib esineda ala- või ülemäärast immunosupressiooni. Patsiendid peavad saama püsivalt ühte takroliimuse vormi sobiva päevase annustamisskeemiga; ravimvormi või annustamisskeemi muutmine peab toimuma ainult siirdamisspetsialisti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Teisele ravimvormile ülemineku järel tuleb jälgida ravimi kontsentratsiooni ja kohandada annust, et takroliimuse süsteemne ekspositsioon säiliks.

Annustamine

Allpool toodud soovitatavad algannused on mõeldud kasutamiseks üksnes juhtnõörina. Postoperatiivse perioodi alguses manustatakse Advagraf'i tavaliselt koos teiste immunosupressiivsete ravimitega. Annus võib varieeruda sõltuvalt immunosupressiivse raviskeemi valikust. Advagraf'i annustamine peab eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel individuaalselt iga patsiendi puhul, toetudes kontsentratsiooni jälgimisele veres (vt „Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine” allpool). Kui ilmnevad äratõukereaktsiooni kliinilised sümptomid, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi muutmist.

De novo neeru- ja maksasiirdamise patsientidel oli takroliimuse AUC₀₋₂₄ Advagraf'i kasutamisel 1. päeval vastavalt 30% ja 50% väiksem võrreldes toimeainet viivitamatult vabastavate kapslite (Prograf) samaväärsete annuste kasutamisega. 4. päevaks on minimaalse kontsentratsiooni järgi mõõdetud süsteemne ekspositsioon sarnane nii neeru- kui maksasiirdamise läbiteinud patsientidel mõlema ravimvormi puhul. Advagraf'i puhul on esimesel kahel siirdamisjärgsel nädalal soovitatav hoolikalt ja sageli jälgida takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni, et tagada ravimi piisav ekspositsioon vahetel siirdamisjärgsel perioodil. Kuna takroliimuse on aeglase kliirensiga aine, võib pärast Advagraf'i annuse korrigeerimist püsikontsentratsioon saabuda alles mitme päeva pärast.

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

Neerutrantsplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Ravi Advagraf'iga tuleb alustada annuses 0,20...0,30 mg/kg päevas, mis manustatakse üks kord päevas hommikul. Manustamist tuleb alustada 24 tunni jooksul pärast operatsiooni lõpetamist. Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse Advagraf'i annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning üle minna Advagraf'i monoterapiale.

Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne muutus võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Ravi Advagraf[®] iga tuleb alustada annuses 0,10...0,20 mg/kg päevas, mis manustatakse üks kord päevas hommikul. Manustamist tuleb alustada umbes 12...18 tundi pärast operatsiooni lõpetamist.

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse Advagraf[®] i annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning üle minna monoterapiale Advagraf[®] iga.

Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Üleminek ravilt Prograf[®] iga Advagraf[®] i kasutamisele

Elundisiirdamise patsientidel, kes saavad kaks korda päevas Prograf kapsleid ning vajavad üleviimist üks kord päevas manustatavale Advagraf[®] ile, vahetub ööpäevane koguanus 1:1 (mg:mg). Advagraf[®] i tuleb manustada hommikul.

Stabiilses seisundis patsientidel, kes viidi Prograf[®] i kapslitelt (kaks korda päevas) üle Advagraf[®] ile (üks kord päevas) ööpäevase koguanuse vahekorras 1 : 1 (mg : mg), oli takroliimuse süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-24}) Advagraf[®] i kasutamisel ligikaudu 10% väiksem kui Prograf[®] i puhul. Takroliimuse minimaalse kontsentratsiooni (C_{24}) ja süsteemse ekspositsiooni (AUC_{0-24}) suhe on sarnane Advagraf[®] i ja Prograf[®] iga. Üleminekul Prograf[®] i kapslitelt Advagraf[®] ile tuleb takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni jälgida enne üleminekut ja kahe nädala jooksul pärast üleminekut. Pärast üleminekut tuleb jälgida takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni ning vajaduse korral annust kohandada, et säilitada sarnane süsteemne ekspositsioon. Annust tuleb kohandada, et tagada sarnase süsteemse ekspositsiooni säilimine.

Üleminek tsüklosporiinilt takroliimusele

Patsientide üleviimisel tsüklosporiinil põhinevalt ravilt takroliimusele baseeruvale ravile peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav. Ravi Advagraf[®] iga tuleb alustada pärast tsüklosporiini kontsentratsiooni määramist veres ja patsiendi kliinilise seisundi hindamist. Kui tsüklosporiinitase veres on kõrge, tuleb takroliimuse manustamine edasi lükata. Praktikas on takroliimusele baseeruvat ravi alustatud 12...24 tundi pärast tsüklosporiinravi lõpetamist. Pärast üleminekut tuleb jätkata tsüklosporiini kontsentratsiooni jälgimist veres, sest tsüklosporiini kliirens võib olla mõjutatud.

Äratõukereaktsiooni ravi

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud takroliimuse suurendatud annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalisi ravikuure mono-/polükloonaalsete antikehadega. Kui täheldatakse toksilisuse sümptomeid, näiteks tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8), võib Advagraf[®] i annus vajada vähendamist.

Neeru- või maksasiirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Üleminekul teistelt immunosupressantidelt Advagraf[®] i manustamisele üks kord päevas tuleb ravi alustada vastavalt neeru- ja maksasiirdamise korral äratõukereaktsiooni profülaktikaks soovitatava suukaudse algannusega.

Südamesiirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Täiskasvanud patsientide üleviimisel Advagraf[®] ile tuleb üks kord päevas hommikul manustada suukaudne algannus 0,15 mg/kg päevas.

Muude elundite siirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Kuigi puudub Advagraf[®] i kasutamise kliiniline kogemus kopsu-, pankrease- või soolesiirikuga patsientidel, on kopsusiirikuga patsientidel kasutatud Prograf[®] i suukaudset algannust 0,10...0,15 mg/kg päevas, pankreasesiirikuga patsientidel suukaudset algannust 0,2 mg/kg päevas ja soolesiirikuga patsientidel suukaudset algannust 0,3 mg/kg päevas.

Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine

Annustamine peaks eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel iga patsiendi puhul individuaalselt, lähtudes takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide määramisest täisveres.

Optimaalse annustamise abiks on olemas mitmed erinevad immuunanalüüsid takroliimuse kontsentratsiooni määramiseks täisveres. Kirjanduses avaldatud kontsentratsioonide võrdlemisel kliinilises praktikas saadud individuaalsete väärtustega tuleb olla tähelepanelik ja tunda kasutatud analüüsimeetodeid. Praeguses kliinilises praktikas kasutatakse täisvere kontsentratsioonide määramisel immuunanalüüsi meetodeid. Takroliimuse minimaalse kontsentratsiooni (C_{24}) ja süsteemse ekspositsiooni (AUC_{0-24}) suhe on sarnane kahe ravimvormi, Advagraf'i ja Prograf'i puhul.

Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres tuleb jälgida transplantatsioonijärgse perioodi vältel. Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres tuleb määrata ligikaudu 24 tundi pärast Advagraf'i annustamist, vahetult enne järgmist annust. Soovitatav on sage minimaalse kontsentratsiooni määramine esimesel kahel siirdamisjärgsel nädalal, millele järgneb perioodiline määramine säilitusravi ajal. Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb täpselt jälgida ka pärast Prograf'ilt Advagraf'ile üleminekut, annuse korrigeerimisi, immunosupressiivse raviskeemi muutmist või ravimite samaaegset manustamist, mis võivad muuta takroliimuse kontsentratsiooni täisveres (vt lõik 4.5). Kontsentratsiooni määramise sagedus peaks põhinema kliinilisel vajadusel. Kuna takroliimuse on madala kliirensiga toimeaine, siis annustamiskeemi muutmise järgselt võib sihitud püsikontsentratsiooni saavutamiseni kuluda mitmeid päevi.

Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et enamikke patsiente saab edukalt ravida, kui takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres hoitakse alla 20 ng/ml. Täisvere kontsentratsioonide interpreteerimisel tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit. Üldiselt on kliinilises praktikas varajases transplantatsioonijärgses perioodis täisvere minimaalsed kontsentratsioonid maksasiiriku retsipientidel olnud vahemikus 5...20 ng/ml ning neeru- ja südamesiirikuga patsientidel vahemikus 10...20 ng/ml. Järgneva säilitusravi käigus on maksa-, neeru- ja südamesiiriku retsipientidel kontsentratsioonid veres olnud üldiselt vahemikus 5...15 ng/ml.

Erigrupid

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

Kuna neerufunktsioon ei mõjuta takroliimuse farmakokineetikat (vt lõik 5.2), ei ole annuse kohandamine vajalik. Ent kuna takroliimuse omab nefrotoksilist toimet, on soovitatav hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (sh seerumi kreatiniinisalduse järjestikune mõõtmine, kreatiini kliirensi arvutamine ja uriinierituse jälgimine).

Rass

Võrreldes valge rassi esindajatega võivad mustanahalised patsiendid vajada suuremaid takroliimuse annuseid sarnaste minimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseks.

Sugu

Puuduvad andmed selle kohta, et mees- ja naispatsiendid vajaksid erinevaid annuseid sarnaste minimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseks.

Eakad patsiendid

Hetkel puudub tõendusmaterjal, mis viitaks sellele, et eakatel patsientidel tuleb annust korrigeerida.

Lapsed

Advagraf'i ohutust ja tõhusust alla 18-aastastel lastel pole kindlaks tehtud. Saadaval on piiratud andmed, kuid annuste kohta ei saa soovitusi teha.

Manustamisviis

Advagraf on takroliimuse üks kord päevas manustatav suukaudne vorm. Advagraf'i suukaudne ööpäevane annus soovitatakse manustada üks kord päevas hommikul. Advagraf'i toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid tuleb manustada vahetult pärast nende mullpakendist väljavõtmist. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei neelaks alla kuivatusainet. Kapslid tuleb *tervena* alla neelata koos vedelikuga (eelistatavalt veega). Advagraf'i tuleb üldiselt manustada tühja kõhuga või vähemalt 1 tund enne või 2...3 tundi pärast sööki, et saavutada maksimaalne imendumine (vt lõik 5.2). Unustatud hommikune annus tuleb manustada niipea kui võimalik samal päeval. Ei tohi manustada kahekordset annust järgmisel hommikul.

Patsientidel, kes ei ole vahetul transplantatsioonijärgsel perioodil võimelised suukaudseid ravimeid manustama, võib ravi takroliimusega alustada intravenoosselt (vt Ravimi omaduste kokkuvõttest Prograf 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi kohta) umbes 1/5-ga vastaval näidustusel soovitatavast suukaudsest annusest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus takroliimuse või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes (loetletud lõigus 6.1)
Ülitundlikkus teiste makroliidide suhtes

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

On täheldatud ravivigu, sealhulgas takroliimuse kiiretoimeliste või toimeainet prolongeeritult vabastavate vormide tahtmatut, ettekavatsemata või järelevalveta asendamist. See on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu transplantaadi äratõukereaktsioon või teised kõrvaltoimed, mis võivad olla takroliimuse ala- või üleekspositsiooni tagajärg. Patsiendid peavad saama püsivalt ühte takroliimuse vormi sobiva päevase annustamisskeemiga; ravimvormi või annustamisskeemi muutmine peab toimuma ainult siirdamisspetsialisti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Advagraf'i ei soovitata puudulike ohutus- ja/või tõhususandmete tõttu kasutada alla 18-aastastel lastel.

Seni puuduvad kliinilised andmed toimeainet prolongeeritult vabastava ravimivormi Advagraf kasutamise kohta teiste immunosupressiivsete ravimite suhtes resistentse siiriku äratõukereaktsiooni raviks täiskasvanud patsientidel.

Seni puuduvad kliinilised andmed Advagraf'i kasutamise kohta siiriku äratõukereaktsiooni profülaktikaks täiskasvanud südamesiirikuga patsientidel.

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

Kui koos takroliimusega manustatakse ravimeid, millel võivad olla koostoimed takroliimusega (vt lõik 4.5), eriti tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt telapreviir, botsepreviir, ritonaviir, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, telitromütsiin või klaritromütsiin) või CYP3A4 indutseerijaid (nt rifampitsiin, rifabutiin), tuleb takroliimusetaset veres jälgida ning kohandada annust, et takroliimuse ekspositsioon püsiks samal tasemel.

Advagraf'i kasutamisel tuleb hoiduda naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) või teisi taimseid preparaate sisaldavate preparaatide võtmisest koostoimete ohu tõttu, mis viivad kas takroliimuse kontsentratsiooni kui ka kliinilise toime vähenemiseni või takroliimuse kontsentratsiooni ja toksilisuse riski suurenemiseni (vt lõik 4.5).

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

Tuleb vältida suurte kaaliumiannuste või kaaliumit säästvate diureetikumide kasutamist (vt lõik 4.5).

Teatud takroliimuse kombinatsioonid teadaoleva nefro- või neurotoksilise toimega ravimitega võivad suurendada eelmainitud toimete riski (vt lõik 4.5).

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

Seedetrakti häired

Takroliimusega ravi saavatel patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsioonist. Kuna seedetrakti perforatsioon on meditsiiniliselt oluline kõrvaltoime, mis võib viia eluohtlike või raskete seisunditeni, tuleb pärast vastavate sümptomite või nähtude ilmnemist kaaluda sobivat ravi.

Et kõhulahtisuse korral võib takroliimusesisaldus veres oluliselt muutuda, soovitatakse sel juhul teha takroliimuse kontsentratsiooni lisamõõtmised.

Südamehäired

Prograf-ravi saanud patsientidel on harvadel juhtudel täheldatud kardiomiopaatiaid nagu vatsakeste või vaheseina hüpertroofiat ja need võivad tekkida ka Advagraf'i kasutamisel. Enamik juhtudest on olnud pöörduvad, esinedes juhtudel, mil takroliimuse minimaalne kontsentratsioon veres on palju kõrgem kui soovitatud maksimaalne kontsentratsioon. Teised faktorid, kaasaarvatud olemasolev südamehaigus, kortikosteroidide kasutamine, hüpertensioon, neeru- või maksatalitluse häired, infektsioonid, vedeliku ülekoormus ja tursed võivad suurendada nende kliiniliste seisundite tekkeriski. Järelkult tuleb kõrge riskiga patsiente, kes saavad tugevat immunosupressiivset ravi, jälgida enne ja pärast siirdamist, kasutades protseduure nagu ehokardiograafia või EKG (nt alguses kolme kuu ja seejärel 9...12 kuu järel). Kui ilmnevad kõrvalekalded, tuleb kaaluda Advagraf'i annuse vähendamist või ravimi vahetamist mõne teise immunosupressiivse ravimi vastu. Takroliimuse võib pikendada QT-intervalli ja põhjustada *torsade de pointes*'i teket. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel on risk QT-intervalli pikenemiseks, sh patsientidel, kellel on varem või perekonna anamneesis esinenud QT-intervalli pikenemist, südamepuudulikkust, bradüarütmiaid ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Ettevaatlik peab olema ka patsientide ravimisel, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kaasasündinud pika QT sündroomi või omandatud QT-intervalli pikenemist või patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid või suurendavad takroliimuse imendumist (vt lõik 4.5).

Lümfoproliferatiivsed häired ja pahaloomulised protsessid

Takroliimusega ravitud patsientidel on kirjeldatud Epstein-Barr viirusega (EBV-ga) seotud lümfoproliferatiivsete häirete teket (vt lõik 4.8). Immunosupressiivsete ravimite (nt antilümfotsütaarse antikehade, nagu basiliksimaab, daklisumaab) kombinatsiooni samaaegsel kasutamisel suureneb EBV-ga seotud lümfoproliferatiivsete häirete tekkerisk. EBV-viiruskapsiidi antigeen(VCA)-negatiivsetel patsientidel on kirjeldatud suurenenud riski lümfoproliferatiivsete häirete tekkeks. Seetõttu tuleb antud patsientide grupis enne ravi alustamist Advagraf'iga kindlaks teha EBV-VCA seroloogia. Ravi ajal on soovitatav EBV-PCR hoolikas jälgimine. Positiivne EBV-PCR võib püsida kuid ning ei näita iseenesest lümfoproliferatiivset haigust või lümfoomi.

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

Nagu teiste immunosupressiivsete ravimite puhul, esineb ka nüüd potentsiaalne oht pahaloomuliste nahamuutuste tekkeks, mistõttu tuleb kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega piirata kaitsva riie ja tugeva kaitsefaktoriga päikesefiltri abil.

Infektsioonid, sh oportunistlikud infektsioonid

Immunosupressantide, sealhulgas Advagraf'iga ravitavatel patsientidel on suurem infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide (bakteriaalsete, seen- ja viirusinfektsioonide ja algloomadest tingitud infektsioonide) tekkerisk, näiteks BK-viirusega seotud nefropaatia ja John Cunninghami viirusega (JCV) seotud progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Patsientidel on ka viirusliku

hepatiidi infektsiooni suurenenud risk (nt B- ja C-hepatiidi taasaktiveerumine ja uus infektsioon, samuti E-hepatiit, mis võib muutuda krooniliseks). Need infektsioonid on sageli seotud suure täieliku immunosupressiivse koormusega ja võivad põhjustada raskete või letaalsete seisundite teket, mida arstid peavad arvesse võtma immunosupressiooniga ja halveneva maksa- või neerufunktsiooni või neuroloogiliste sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnoosil. Ennetamine ja ravi peab toimuma kooskõlas asjakohaste kliiniliste suunistega.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Takroliimusega ravitavatel patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) tekkest. Kui takroliimust võtvatel patsientidel tekivad PRES'ile viitavad nähud nagu peavalu, mentaalse seisundi muutused, krampid või nägemishäired, tuleks teha radioloogiline uuring (nt MRI). PRES'i diagnoosimisel soovitatakse koheselt lõpetada süsteemse takroliimuse manustamine ja rakendada meetmeid vererõhu ning krampide kontrolliks. Enamus patsientidest paraneb peale asjakohaste meetmete rakendamist.

Silma kahjustused

Takroliimusega ravitud patsientidel on teatatud silma kahjustusest, mis mõnikord progresseerub kuni nägemise kadumiseni. Mõnedel juhtudel on teatatud nägemise taastumisest üleminekul alternatiivsele immunosupressioonile. Patsientidel tuleb soovitada teatada nägemisteravuse muutustest, värvide nägemise muutustest, nägemise ähmastumisest või nägemisvälja defektist ning sellistel juhtudel on soovitatav viivitamatult pöörduda silmaarsti poole.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

Takroliimusega ravitud patsientidel on teatatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA, *pure red cell aplasia*) juhtudest. Kõigil patsientidel esines PRCA riskifaktoreid, nagu parvoviiruse B19 infektsioon, põhihaigus või samaaegne ravi seoses PRCA'ga.

Erirühmad

Mitte valge rassi esindajatel ja suurenenud immunoloogilise riskiga patsientidel (nt retransplantatsioon, reaktiivsete antikehade (PRA) olemasolu) on ravimi kasutamiskogemus vähene.

Tõsise maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Abiained

Advagraf'i kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, Lapp'i laktaasi defitsiidiga või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Advagraf'i kapslite märgistamiseks kasutatud trükivärv sisaldab sojaletsitiini. Pähtlite või soja suhtes ülitundlike patsientide puhul tuleb kaaluda ülitundlikkuse riski ja tõsidust võrreldes Advagraf'ist saadava kasuga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Süsteemselt imendunud takroliimus metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Samuti on andmeid gastrointestinaalse metabolismi kohta sooleseinas CYP3A4 vahendusel. Samaaegne CYP3A4 pärssivate või indutseerivate ainete kasutamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi ning seeläbi suurendada või vähendada takroliimuse kontsentratsiooni veres.

Potentsiaalselt CYP3A4 metabolismi muutvate või muul viisil takroliimuse kontsentratsiooni mõjutavate ainete samaaegsel kasutamisel on tungivalt soovitatav tähelepanelikult jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres, samuti QT-pikenemist (EKG), neerufunktsiooni ja muid kõrvaltoimeid ja katkestada manustamine või korrigeerida vastavalt takroliimuse annust, et säiliks samasugune ekspositsioon (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid, mis võivad põhjustada takroliimuse kontsentratsiooni suurenemist

Kliiniliselt on takroliimuse kontsentratsiooni suurenemist põhjustanud järgmised ravimid:

Tugevaid koostoimeid on täheldatud seenevastaste ravimitega, nagu ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, vorikonasool ja isavukonasool, makroliidantibiootikumi erütromütsiiniga, HIV proteaasi

inhibiitoritega (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir) või HCV proteaasi inhibiitoritega (nt telapreviir, botsepreviir ja ombitasviiri ja paritapreviiri kombinatsioon ritonaviiriga kasutamisel koos dasabuviiriga või ilma), farmakokineetiline võimendaja kobitsistaat ja türosiinkinaasi inhibiitorid nilotiniib ja imatiniib. Nende ravimite samaaegne kasutamine võib vajada takroliimuse annuste vähendamist peaaegu kõigil patsientidel. Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et kontsentratsiooni suurenemine veres on tingitud peamiselt takroliimuse suukaudse biosaadavuse suurenemisest ravimi seedetraktis toimuva metabolismi inhibeerimise tõttu. Toime maksa kliirensile on vähem väljendunud.

Nõrgemaid koostoimeid on täheldatud klotrimasooli, klaritromütsiini, josamütsiini, nifedipiini, nikardipiini, diltiaseemi, verapamiili, amiodarooni, danasooli, etinüülöstradioli, omeprasooli, nefasodooni ja taimsete ravimitega (Hiina), mis sisaldavad *Schisandra sphenanthera* ekstrakte. *In vitro* on järgmised ravimid olnud takroliimuse metabolismi potentsiaalsed inhibiitorid: bromokriptiin, kortisoon, dapsoon, ergotamiin, gestodeen, lidokaiin, mefenütoiin, mikonasool, midasolaam, nilvadipiin, noretindroon, kinidiin, tamoksifeen, (triasetüül)oleandomütsiin. Greibimahl suurendab takroliimuse kontsentratsiooni veres, mistõttu sellest tuleb hoiduda. Lansoprasool ja tsüklosporiin võivad potentsiaalselt inhibeerida takroliimuse CYP3A4 poolt vahendatud metabolismi ja seeläbi suurendada takroliimuse kontsentratsioon täisveres.

Muud koostoimed, mis võivad põhjustada takroliimuse kontsentratsiooni suurenemist

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

Muud võimalikud koostoimed, mille tulemusena võib suurene da takroliimuse süsteemne ekspositsioon, võivad tekkida prokineetiliste ravimitega (nagu metoklopramiid ja tsisapriid), tsimetidiini ja magneesiumalumiiniumhüdroksiidiga.

CYP3A4 indutseerijad, mis võivad põhjustada takroliimuse kontsentratsiooni vähenemist

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

Akuutse äratõukereaktsiooni raviks manustatavad prednisolooni või metüülprednisolooni suured annused toimivad takroliimuse kontsentratsiooni suurendavalt või vähendavalt.

Karbamasepiin, metamisool ja isoniasiid võivad takroliimuse kontsentratsiooni vähendada.

Takroliimuse toime teiste ravimite metabolismile

Takroliimus on teadaolevalt CYP3A4 inhibiitor; järelikult takroliimuse ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite samaaegne kasutamine võib mõjutada viimaste metabolismi.

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

Takroliimuse toimel on suurenenud fenütoiini kontsentratsioon veres.

Kuna takroliimuse toimel võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide kliirens, võib hormoonide ekspositsioon suurene da, mistõttu tuleb eriti hoolikalt valida rasestumisvastaseid meetodeid.

Takroliimuse ja statiinide vaheliste koostoimete kohta on piiratud andmeid. Kliinilised andmed näitavad, et takroliimuse samaaegsel manustamisel püsib statiinide farmakokineetika suures osas muutumatu na.

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

Mükofenoolhape

Ettevaatlik tuleb olla kombineeritud ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele, kuna see häirib mükofenoolhappe enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja võib põhjustada mükofenoolhappe ekspositsiooni muutusi. Ravimid, mis mõjutavad mükofenoolhappe enterohepaatilist tsükli võivad

vähendada mükofenoolhappe plasmataset ja efektiivsust. Ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi võib vajalik olla mükofenoolhappe terapeutiline jälgimine.

Muud koostoimed, mis põhjustavad kliiniliselt ebasoodsaid toimeid

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

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

Kuna takroliimus-ravi võib põhjustada hüperkaleemiat või süvendada olemasolevat hüperkaleemiat, tuleb vältida kaaliumi suurte annuste või kaaliumi säästvate diureetikumide (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon) kasutamist (vt lõik 4.4).

Immunosupressandid võivad mõjutada vaktsinatsiooni immuunvastust ja vaktsineerimine ravi ajal takroliimusega võib olla vähem efektiivne. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus läbib platsentat. Siirdatud organiga patsientidelt saadud väheste andmete põhjal ei ole ilmnenud kahjulike toimete suurenenud riski raseduse kulule ja lõpptulemusele takroliimuse ravi ajal võrreldes teiste immunosupressiivsete ravimitega. Siiski on teatatud iseeneslikest raseduse katkemise juhtudest. Praeguseks puuduvad teised asjakohased epidemioloogilised andmed. Takroliimuse kasutamist raseduse ajal võib kaaluda juhul, kui ei ole ohutumaid alternatiive ja kui ravist saadav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Pärast *in utero* kokkupuudet ravimiga soovitatakse vastsündinut jälgida takroliimuse võimalike kõrvaltoimete suhtes (eriti toimet neerudele). Esineb enneaegse sünnituse (<37 nädalat) (esinemissagedus 66 juhtu 123 sünni kohta, st 53,7%; kuid nende andmete põhjal oli enamik vastsündinutest gestatsiooniea kohta normaalse sünnikaaluga) ja hüperkaleemia oht vastsündinutel (esinemissagedus 8 juhtu 111 vastsündinu kohta, st 7,2%), mis aga normaliseerub iseeneslikult.

Rottidel ja küülikutel põhjustas takroliimus embrüo-loote toksilisust annustes, mis olid toksilised emasloomale (vt lõik 5.3).

Imetamine

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus eritub rinnapiima. Kuna ei saa välistada kahjulikke toimeid vastsündinule, ei ole imetamine Advagraf'i kasutamise ajal lubatud.

Fertiilsus

Rottidel täheldati takroliimuse negatiivset mõju isasloomade viljakusele, mis avaldus spermatoosidide arvu ja liikuvuse vähenemisena (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Takroliimus võib põhjustada neuroloogilisi ja nägemishäireid. Need toimed võivad tugevneda, kui takroliimuse-ravi ajal tarvitatakse alkoholi.

Takroliimuse (Advagraf'i) toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Immunosupressiivsete ravimite kõrvaltoimeid on põhihaiguse ja samaaegse mitmete ravimite kasutamise tõttu sageli raske tuvastada.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (esinevad > 10% patsientidest) on treemor, neerukahjustus, hüperglükeemilised seisundid, suhkurtõbi, hüperkaleemia, infektsioonid, hüpertensioon ja unetus.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

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

BK-viirusega seotud nefropaatia juhtusid ning JC-viirusega seotud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid on kirjeldatud immunosupressante, sealhulgas Advagrafi, kasutavatel patsientidel.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, kõrvalekalded erütrotsüütide analüüsides, leukotsütoos
Aeg-ajalt: koagulopaatia, pantsütopeenia, neutropeenia, kõrvalekalded hüübimis- ja veritsusanalüüsides
Harv: trombootiline trombotsütopeeniline purpur, hüpoprotrombineemia, trombootiline mikroangiopaatia
Tadmata: isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia

Immuunsüsteemi häired

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

Endokriinsüsteemi häired

Harv: hirsutism

Ainevahetus- ja toitumishäired

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

Psühhiaatrilised häired

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

Närvsüsteemi häired

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

Väga harv: müasteenia

Silma kahjustused

Sage: silma kahjustused, ähmane nägemine, valguskartus

Aeg-ajalt: katarakt

Harv: pimedus

Teadmata: nägemisnärv neuropaatia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: kohin kõrvus

Aeg-ajalt: hüpoakuusia

Harv: neurosensoorne kurtus

Väga harv: kuulmislangus

Südame häired

Sage: südame isheemiatõbi, tahhükardia

Aeg-ajalt: südamepuudulikkus, ventrikulaarsed arütmiaid ja südameseiskus, supraventrikulaarsed arütmiaid, kardiomiopaatiaid, ventrikulaarne hüpertroofia, südamepekslemine

Harv: perikardi efusioon

Väga harv: *torsade de pointes*

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpertensioon

Sage: trombemboolsed ja isheemilised tüsistused, hüpotensiivsed vaskulaarsed häired, hemorraagia, perifeersed vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: jäsemete süvaveenitromboos, šokk, infarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: parenhümatosne kopsuhaigus, hingeldus, pleura efusioon, köha, farüngiit, ninakinnisus ja põletikud

Aeg-ajalt: hingamispuudulikkus, respiratoorsed häired, astma

Harv: äge respiratoorse distressi sündroom

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus

Sage: seedetrakti nähud ja sümptomid, oksendamine, seedetrakti- ja kõhuvalud, seedetrakti põletikulised haigused, seedetrakti verejooksud, seedetrakti haavand ja perforatsioon, astsiit, stomatiit ja haavandid, kõhukinnisus, düspeptilised nähud ja sümptomid, kõhugaasid, kõhupuhitus ja kõhu suurenemine, vedel iste

Aeg-ajalt: äge ja krooniline pankreatiit, paralüütiline iileus, gastroösofageaalne reflukshaigus, maotühjenemise häired

Harv: pankrease pseudotsüst, subiileus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: sapijuha haigused, hepatotsellulaarne kahjustus ja hepatiit, kolestaas ja ikterus

Harv: venooklusiooniline maksahaigus, maksaarteri tromboos

Väga harv: maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, sügelus, alopeetsia, akne, suurenenud higistamine

Aeg-ajalt: dermatiit, valgustundlikkus

Harv: toksiline epidermise nekrolüüs (Lyelli sündroom)

Väga harv: Stevens-Johnsoni sündroom

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesevalu, seljavalu, lihasspasmid, jäseme valu

Aeg-ajalt: liigesekahjustused

Harv: vähenenud liikuvus

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: neerukahjustus

Sage: neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia, neerutorukeste nekroos, kuseteede häired, oliguuria, põie ja ureetra sümptomid

Aeg-ajalt: hemolüütilis-ureemiline sündroom, anuuria

Väga harv: nefropaatia, hemorraagiline tsüstiit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: düsmenorröa ja emaka veritsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: palavik, valu ja ebamugavustunne, asteenilised seisundid, tursed, kehatemperatuuri tajumise häired,

Aeg-ajalt: gripilaadne haigus, närvilisus, halb enesetunne, hulgiorganpuudulikkus, survetunne rindkeres, temperatuuritalumatus

Harv: kukkumine, haavand, rindkere pingsus, janu

Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Uuringud

Väga sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides

Sage: vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine

Aeg-ajalt: vere amülaasi sisalduse suurenemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused, kehakaalu vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine

Väga harv: ehhokardiogrammi muutused, QT pikenemine elektrokardiogrammil

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage: primaarne siiriku düsfunktsioon

On täheldatud ravivigu, sealhulgas takroliimuse kiiretoimeliste või toimeainet prolongeeritud vabastavate vormide tahtmatut, ettekavatsemata või järelvalveta asendamist. Sellega seoses on teatatud mitmest transplantaadi äratõukereaktsioonist (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Jäseme valu on kirjeldatud mitmetes avaldatud juhtumi aruannetes kaltsineuriini inhibiitori indutseeritud valusündroomi (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS*) osana. See esineb tavaliselt kahepoolse ja sümmeetrilise, tugeva üleneva valuna alajäsemetes ja võib olla seotud takroliimuse liigse terapeutilise annusega. See sündroom võib reageerida takroliimuse annuse vähendamisele. Mõnedel juhtudel oli vajalik üleminek alternatiivsele immunosupressioonile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kogemused piiratud. Teatatud on mitmetest takroliimuse juhusliku üleannustamise juhtudest; kaasnenu sümptomiteks treemor, peavalu, iiveldus ja oksendamine, infektsioonid, urtikaaria, letargia ja vere jääklämmastiku, seerumi kreatiniini ningalaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine.

Spetsiifilist antidooti takroliimuse-ravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

Suure molekulkaalu, vähese vesilahustuvuse ning ulatusliku erütrotsüütide ja plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole takroliimuse dialüüsiv. Üksikutele väga kõrge plasmakontsentratsiooniga

patsientidel on toksiliste kontsentratsioonide vähendamisel olnud efektiivsed hemofiltratsioon või -diafiltratsioon. Suukaudse intoksikatsiooni korral võivad aidata maoloputus ja/või adsorbendid (nt aktiivsüsi), kui neid kasutatakse vahetult pärast manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: immunosupressandid, kaltsineuriini inhibiitorid, ATC-kood: L04AD02

Toimemehhanism

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

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

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

Üks kord päevas võetava takroliimuse preparaadiga (Advagraf) läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused

Maksasiirdamine

Nii Advagrafi kui ka Prografi tõhusust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis kortikosteroididega võrreldi 471 patsiendi puhul, kellele oli tehtud *de novo* maksasiirdamine. Biopsiad kinnitasid, et ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus esimese 24 nädala jooksul pärast siirdamist oli Advagrafi rühmas (N = 237) 32,6% ja Prografi rühmas (N = 234) 29,3%. Ravimitevaheline (Advagraf – Prograf) erinevus oli 3,3% [95% usaldusvahemik (-5,7%, 12,3%)]. Patsientide 12-kuuline elulemusmäär oli Advagrafi puhul 89,2% ja Prografi puhul 90,8%; Advagrafi rühmas suri 25 patsienti (14 naist, 11 meest) ja Prografi rühmas 24 patsienti (5 naist, 19 meest). Siiriku 12-kuuline elulemus oli Advagrafi puhul 85,3% ja Prografi puhul 85,6% .

Neerusiirdamine

Nii Advagrafi kui ka Prografi tõhusust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis mükofenolaatmofetiili (MMF) ja kortikosteroididega võrreldi 667 patsiendi puhul, kellele oli tehtud *de novo* neerusiirdamine. Biopsiad kinnitasid, et ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus esimese 24 nädala jooksul pärast siirdamist oli Advagrafi rühmas (N = 331) 18,6% ja Prografi rühmas (N = 336) 14,9%.

Ravimitevaheline (Advagraf – Prograf) erinevus oli 3,8% [95% usaldusvahemik (-2,1%, 9,6%)]. Patsientide 12-kuuline elulemusmäär oli Advagrafi puhul 96,9% ja Prografi puhul 97,5%; Advagrafi rühmas suri 10 patsienti (3 naist, 7 meest) ja Prografi rühmas 8 patsienti (3 naist, 5 meest). Siiriku 12-kuuline elulemus oli Advagrafi puhul 91,5% ja Prografi puhul 92,8%.

Nii Prografi, tsüklosporiini kui ka Advagrafi tõhusust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis basiliksimabi antikeha induktsiooni, MMF-i ja kortikosteroididega võrreldi 638 patsiendi puhul, kellele oli tehtud *de novo* neerusiirdamine. 12-kuuline ebaõnnestumise (mille all mõeldi surma, siiriku kaotust, biopsiaga kinnitatud ägedat äratõukereaktsiooni või patsiendi kadumist jälgimisel) määr oli Advagrafi rühmas (N = 214) 14,0%, Prografi rühmas (N = 212) 15,1% ja tsüklosporiini rühmas (N = 212) 17,0%. Ravimitevaheline (Advagraf – tsüklosporiin) erinevus oli -3,0% [95,2% usaldusvahemik (-9,9%, 4,0%)] Advagrafi ja tsüklosporiini võrdlemisel ning -1,9% (Prograf – tsüklosporiin) [95,2% usaldusvahemik (-8,9%, 5,2%)] Prografi ja tsüklosporiini võrdlemisel. Patsientide 12-kuuline elulemusmäär oli Advagrafi puhul 98,6%, Prografi puhul 95,7% ja tsüklosporiini puhul 97,6%; Advagrafi rühmas suri 3 patsienti (kõik mehed), Prografi rühmas 10 patsienti (3 naist, 7 meest) ja tsüklosporiini rühmas 6 patsienti (3 naist, 3 meest). Siiriku 12-kuuline elulemus oli Advagrafi puhul 96,7%, Prografi puhul 92,9% ja tsüklosporiini puhul 95,7%.

Prograf kapslite kliiniline tõhusus ja ohutus esmase organtransplantatsiooni korral

Prospektiivsetes uuringutes analüüsiti suukaudse Prograf'i kasutamist primaarse immunosupressandina ligikaudu 175 patsiendil peale kopsu-, 475 patsiendil peale kõhunäärme- ja 630 patsiendil peale soolesiirdamist. Nendes avaldatud uuringutes oli suukaudse Prograf'i ohutusprofiil üldiselt sarnane suurtes uuringutes kirjeldatuga, kus Prograf'i kasutati esmase ravina peale maksa-, neeru- ja südamesiirdamist. Järgnevalt on toodud kokkuvõtte suurtes uuringutes saadud efektiivsuse tulemustest iga näidustuse puhul.

Kopsusiirdamine

Suukaudse Prograf'i hiljutise multitsentrilise uuringu vaheanalüüsis vaadeldi 110 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 saama kas takroliimust või tsüklosporiini. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,01...0,03 mg/kg päevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,05...0,3 mg/kg päevas. Takroliimusega ravitud patsientidel täheldati tsüklosporiini saanud patsientidega võrreldes vähem akuutse äratõukereaktsiooni episoodide (11,5% versus 22,6%), vähem kroonilise äratõukereaktsiooni juhte ja oblitereerivat bronhioliiti (2,86% versus 8,57%) esimese transplantatsioonijärgse aasta jooksul. Patsientide esimese aasta elulemus oli takroliimuse grupis 80,8% ja tsüklosporiini grupis 83%.

Ühes teises randomiseeritud uuringus osales 66 takroliimusega ja 67 tsüklosporiiniga ravitud patsienti. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,025 mg/kg päevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,15 mg/kg päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada minimaalne kontsentratsioon 10...20 ng/ml. Patsientide esimese aasta elulemus oli 83% takroliimuse grupis ja 71% tsüklosporiini grupis, teise aasta elulemus oli vastavalt 76% ja 66%.

Akuutse äratõukereaktsiooni episoodide 100 patsiendipäeva kohta esines arvuliselt vähem takroliimuse grupis (0,85 episoodi) kui tsüklosporiini grupis (1,09 episoodi). Oblitereeriv bronhioliit avaldus takroliimuse grupis 21,7% patsientidest võrreldes 38,0%-ga tsüklosporiini grupis ($p=0,025$).

Märkimisväärselt rohkem tsüklosporiiniga ravitud patsiente ($n=13$) vajab ravi vahetust takroliimuse vastu kui vastupidi ($n=2$) ($p=0,02$).

Kahe keskusega lisauuringus randomiseeriti 26 patsienti takroliimuse gruppi ja 24 patsienti tsüklosporiini gruppi. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,05 mg/kg päevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,1...0,3 mg/kg päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada minimaalne kontsentratsioon 12...15 ng/ml. Esimese aasta elulemus oli 73,1% takroliimuse grupis ja 79,2% tsüklosporiini grupis. Akuutsete äratõukereaktsioonide puudumine oli takroliimuse grupis sagedasem 6 kuud (57,7% versus 45,8%) ja 1 aasta peale kopsusiirdamist (50% versus 33,3%).

Kolm uuringut näitasid sarnast elulemust. Akuutseid äratõukereaktsioone oli arvuliselt vähem takroliimuse kasutamisel kõigis kolmes uuringus ja üks uuringutest näitas takroliimuse puhul oblitereeriva bronhioliidi oluliselt väiksemat esinemissagedust.

Kõhunäärme siirdamine

Suukaudse Prograf'i multitsentriline uuring hõlmas 205 patsienti (samaaegselt läbiviidud kõhunäärme-neeru siirdamine), kes randomiseeriti takroliimuse ($n=103$) või tsüklosporiini ($n=102$) gruppi. Protokoll järgi oli takroliimuse suukaudne algannus 0,2 mg/kg päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada minimaalne kontsentratsioon 8...15 ng/ml 5. päevaks ja 5...10 ng/ml 6 kuu pärast. Kõhunäärme siirikuga patsientide elulemus peale esimest aastat oli märkimisväärselt suurem takroliimuse (91,3%) kui tsüklosporiini puhul (74,5%) ($p<0,0005$), arvestades asjaolu, et neerusiirikuga patsientide elulemus oli sarnane mõlemas grupis. Lõppkokkuvõttes vahetas 34 patsienti tsüklosporiinravi takroliimuse vastu, arvestades asjaolu, et ainult 6 takroliimusega ravitud patsienti vajasisid alternatiivset ravi.

Soolesiidamine

Ühekeskuselise kliinilise uuringu publitseeritud andmed suukaudse Prograf'i kasutamise kohta esmase ravina peale soolesiirdamist näitasid, et 155 takroliimust ja prednisolooni saava patsiendi (65 soolesiirikuga, 75 maksa- ja soolesiirikuga ja 25 mitme siseelundi siirikuga patsienti) protokollitud elulemus oli peale 1. aastat 75%, peale 5. aastat 54% ja peale 10. aastat 42%. Esialgu oli takroliimuse suukaudne algannus 0,3 mg/kg päevas. Tulemused muutusid pidevalt paremaks kasvavate kogemuste varal 11 aasta jooksul. Mitmed uuendused, nagu Epstein-Barri (EBV) ja CMV infektsioonide varajase

avastamise meetodid, luuüdi kasvatamine, interleukiin-2 antagonisti daklisumabi täiendav kasutamine, takroliimuse väiksemad algannused minimaalse sihtkontsentratsiooniga 10...15 ng/ml ja hiljaaegu siiriku kiiritus, aitavad aja jooksul kaasa tulemuste paranemisele selle näidustuse korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimestel võib takroliimus imenduda kogu seedetrakti ulatuses. Üldiselt imendub takroliimus kiiresti. Advagraf on takroliimuse toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm, mis suukaudse manustamise järgselt imendub aeglasemalt – keskmine aeg maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) saamiseni veres on umbes 2 tundi (t_{max}).

Imendumine on varieeruv ja takroliimuse keskmine suukaudne biosaadavus (uuringutes kasutatud Prograf'i) jääb vahemikku 20...25% (individuaalne vahemik täiskasvanud patsientidel 6...43%).

Advagraf'i suukaudne biosaadavus vähenes ravimi manustamisel pärast sööki. Koos toiduga manustamisel vähenesid nii Advagraf'i imendumise kiirus kui imendunud kogus.

Sapivoolus ei mõjuta takroliimuse imendumist, mistõttu võib ravi Advagraf'iga alustada suukaudselt. Advagraf'i AUC ja täisvere steady-state (püsioleku) minimaalse kontsentratsiooni vahel esineb tugev korrelatsioon. Täisvere minimaalsete kontsentratsioonide jälgimise abil saab hästi hinnata süsteemset ekspositsiooni.

Jaotumine

Pärast intravenoosset infusiooni võib takroliimuse dispoitsiooni inimesel kirjeldada kahefaasilisena. Süsteemses vereringes seondub takroliimus tugevalt erütrotsüütidega, andes ligikaudseks täisvere/plasmakontsentratsiooni jaotumise suhtarvaks 20:1. Vereplasmas seondub takroliimus ulatuslikult (> 98,8%) plasmavalkudega, peamiselt seerumi albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga. Takroliimus jaotub organismis laialdaselt. Plasmakontsentratsioonidel põhinev püsioleku jaotusruumala on ligikaudu 1300 liitrit (terved isikud). Vastavad täisverel põhinevad andmed oli keskmiselt 47,6 liitrit.

Metabolism

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

Eritumine

Takroliimus on väikese kliirensiga aine. Tervetel isikutel oli keskmine kogu keha kliirens 2,25 l/h, arvestatuna täisvere kontsentratsioonide alusel. Maksa-, neeru- ja südame-transplantaadiga täiskasvanud patsientidel olid väärtused vastavalt 4,1 l/h, 6,7 l/h ja 3,9 l/h. Sellised tegurid, nagu väike hematokrit ja valgusisaldus, mis põhjustavad takroliimuse seondumata fraktsiooni tõusu, või kortikosteroidide indutseeritud metabolismi suurenemine, on arvatavasti vastutavad kliirensi suuremate väärtuste eest pärast transplantatsiooni.

Takroliimuse poolväärtusaeg on pikk ja varieeruv. Tervetel isikutel on täisvere keskmine poolväärtusaeg ligikaudu 43 tundi.

Pärast radioaktiivselt ^{14}C -märgistatud takroliimuse intravenoosset ja suukaudset manustamist eritus enamik radioaktiivsusest väljaheitega. Ligikaudu 2% radioaktiivsusest eritus uriiniga. Vähem kui 1% muutumatul kujul takroliimusest määrati kindlaks uriinis ja roojas, mis näitab, et takroliimus metaboliseerub enne eliminatsiooni peaaegu täielikult: sapi olemasolu tagab eliminatsiooni peamist teed pidi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Takroliimuse manustamisel intravenoosselt kiire infusioonina/boolussüstena annuses 0,1...1,0 mg/kg, on mõnedel loomaliikidel täheldatud QTc- pikenemist. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid, mis nende annuste manustamisel saadi, olid 150 ng/ml, mis on üle 6 korra kõrgem keskmistest plasmakontsentratsioonidest, mida täheldati Advagrafi puhul kliinilise transplantatsiooni käigus. Embrüofetaalset toksilisust täheldati rottidel ja küülikutel ning see piirdus annustega, mis põhjustasid emasloomadel märkimisväärset kahjustust. Rottidel häirus emasloomade reproduktiivne funktsioon (sh poegimine) toksiliste annuste kasutamisel ning järglastel olid vähenenud sünnikaal, elulemus ja kasv.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Hüpromelloos

Etüülselluloos

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat.

Kapsli kest:

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Naatrimlaaurüülsulfaat

Želatiin.

Trükitint (Opacode S-1-15083):

Šellak

Letsitiin (soja)

Simetikoon

Punane raudoksiid (E172)

Hüdroksüpropüülselluloos.

6.2 Sobimatus

Takroliimus ei sobi kokku PVC-ga (polüvinüülkloriidiga). PVC-d ei tohi sisaldada torud, süstlad ja muud vahendid, mida kasutatakse Advagraf kapsli sisust suspensiooni valmistamiseks.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Pärast alumiiniumpakendi avamist: 1 aasta

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PVDC alumiiniumblister või üheannuseline perforeeritud blister, mis on koos kuivatusainega alumiiniumpakendis.

10 kapslit blisterpakendis.

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid:

Pakendi suurused: 30, 50 ja 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit blisterpakendis või 30×1, 50×1 ja 100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforereeritud blistrites.

Advagraf 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

Pakendi suurused: 30, 50, 60 ja 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit blisterpakendis või 30×1, 50×1, 60×1 ja 100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforereeritud blistrites.

Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

Pakendi suurused: 30, 50 ja 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit blisterpakendis või 30×1, 50×1 ja 100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforereeritud blistrites.

Advagraf 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid:

Pakendi suurused: 30, 50 ja 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit blisterpakendis või 30×1, 50×1 ja 100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforereeritud blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Advagraf 0,5 mg:

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

Advagraf 1 mg:

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

Advagraf 3 mg:

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012

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

Advagraf 5 mg:

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23/04/2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13/04/2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt. Lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP Advagraf 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 0,5 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja sojaletsitiini jälgi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Üks kord päevas.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Advagraf 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}
NN: {number}

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER Advagraf 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

Üks kord päevas.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

ALUMIINIUMPAKEND Advagraf 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid (30, 50, 100 tk alumiiniumpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit

6. MUU

Astellas Pharma Europe B.V.

Üks kord päevas.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja sojaletsitiini jälgi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
60×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Üks kord päevas.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Advagraf 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}

NN: {number}

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

Üks kord päevas.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

ALUMIINIUMPAKEND Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid (30, 50, 60, 100 tk alumiiniumpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
60×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit

6. MUU

Astellas Pharma Europe B.V.

Üks kord päevas.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 3 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja sojaletsitiini jälgi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Üks kord päevas.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Advagraf 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER Advagraf 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

Üks kord päevas.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

ALUMIINIUMPAKEND Advagraf 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid (30, 50, 100 tk alumiiniumpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Advagraf 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit

6. MUU

Astellas Pharma Europe B.V.

Üks kord päevas.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP Advagraf 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 5 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja sojaletsitiini jälgi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Üks kord päevas.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Advagraf 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}
NN: {number}

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER Advagraf 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Advagraf 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. MUU

Üks kord päevas.

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

ALUMIINIUMPAKEND Advagraf 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid (30, 50, 100 tk alumiiniumpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Advagraf 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus
Suukaudne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõik kapslid tuleb ära kasutada 1 aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist ja enne kõlblikkusaja lõppu.

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
30×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
50×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit
100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit

6. MUU

Astellas Pharma Europe B.V.

Üks kord päevas.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Advagraf 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Advagraf 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Advagraf 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
Takroliimus

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Advagraf ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Advagraf'i võtmist
3. Kuidas Advagraf'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Advagraf'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Advagraf ja milleks seda kasutatakse

Advagraf sisaldab toimeainet takroliimust. See on immunosupressant. Pärast elundi (maksa, neeru) siirdamist püüab organismi immuunsüsteem uut organit ära tõugata. Advagraf'i kasutatakse organismi immuunreaktsiooni pärssimiseks, et organism saaks siirdatud elundi vastu võtta.

Teile võidakse Advagraf'i määrata ka siirdatud maksa, neeru, südame või muu organi käimasoleva äratõuke pärssimiseks, kui eelnevalt kasutatud ravi ei suutnud pärssida siirdamisele järgnenud immuunreaktsiooni.

Advagraf'i kasutatakse täiskasvanute ravimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Advagraf'i võtmist

Ärge võtke Advagraf'i

- kui te olete allergiline (ülitundlik) takroliimuse või Advagraf'i mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6).
- kui te olete allergiline siroliimuse või mõne makroliidantibiootikumi (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin) suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Prograf ja Advagraf sisaldavad mõlemad ühte toimeainet, milleks on takroliimus. Prograf'i võetakse kaks korda päevas, Advagraf'i aga üks kord päevas, sest Advagraf'i kapslid võimaldavad takroliimuse prolungeeritud (pikaajalist) vabanemist. Prograf ja Advagraf ei ole omavahel vahetatavad.

Öelge oma arstile, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- kui te võtate mõnda ravimit, mis on mainitud lõigus „Muud ravimid ja Advagraf“;
- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksaga;
- kui teil on üle ühe päeva kestnud kõhulahtisus;

- kui teil on tugev kõhuvalu, millega kaasnevad või ei kaasne muud sümptomid nagu külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine;
- kui teil esinevad muutused südame elektrilises aktiivsuses, mida nimetatakse „QT-intervalli pikenemiseks“.

Teatage kohe oma arstile, kui Teil on ravi ajal:

probleeme nägemisega nagu nägemise ähmastumine, värvide nägemise muutus, nägemisteravuse muutus või piiratud nägemisväli.

Teie arst peab võib-olla Advagraf'i annust kohandama.

Te peate oma arstiga regulaarselt ühenduses olema. Teie arst peab võib-olla tegema aeg-ajalt vere-, uriini-, südame- ja silmauuringuid, et määrata Advagraf'i sobivat annust.

Te peate Advagraf'i võtmise ajal piirama päikese ja UV- (ultraviolet-) kiirguse käes viibimist, sest immunosupressandid võivad suurendada nahavähi riski. Kandke sobivat kaitseriietust ja kasutage tugeva kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid.

Lapsed ja noorukid

Advagraf'i ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Advagraf

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja ravimtaimepreparaate.

Advagraf'i ei soovitata võtta koos tsüklosporiiniga (teine ravim, mida kasutatakse siirdatud organi äratõuke ennetamiseks).

Advagraf'i sisaldust veres võivad mõjutada teised ravimid, mida te võtate ning samuti võib Advagraf'i võtmine mõjutada teiste ravimite sisaldust veres. Seetõttu võib Advagraf'i annus vajada manustamise katkestamist, suurendamist või vähendamist. Eeskätt peate oma arsti teavitama sellest, kui te kasutate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid:

- seenevastased ravimid ja antibiootikumid, eriti niinimetatud makroliidantibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nt ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, vorikonasool, klotrimasool ja isavukonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin ja rifampitsiin
- HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir), võimendav ravim kobistsitaat ja kombinatsioonitahvlid, mida kasutatakse HIV-infektsiooni puhul
- HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir ja kombinatsioon ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma), mida kasutatakse hepatiit C infektsiooni ravimisel
- nilotiniib ja imatiniib (kasutatakse teatud kasvaja raviks)
- mükofenoolhape, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, et ära hoida transplantaadi äratõuget
- maohaavandite ja maohappe tagasivoolu ravimid (nt omeprasool, lansoprasool või tsimetidiin)
- antiemeetikumid, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks (nt metoklopramiid)
- tsisapriid või antatsiid magneesium-alumiinium-hüdroksiid, mida kasutatakse kõrvetiste raviks
- etinüülöstradiooli sisaldavad rasestumisvastased tabletid või muud hormoonravimid, danasooli sisaldavad hormoonravimid
- ravimid, mida kasutatakse kõrgvererõhu või südamehaiguste ravimiseks (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem ja verapamiil)
- rütmihäirete vastased ravimid (amiodaroon), mida kasutatakse arütmia (ebaregulaarsed südamelöögid) raviks
- ravimid, mis on tuntud statiinide nime all ning mida kasutatakse kõrge kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse langetamiseks
- fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks

- kortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon, mis kuuluvad põletike raviks ja immuunsüsteemi pärssimiseks (nt siiriku äratõukereaktsiooni puhul) kasutatavate kortikosteroidide rühma
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks
- naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) või *Schisandra sphenanthera* ekstrakte sisaldavad taimsed preparaadid

Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate või peate võtma ibuprofeeni (kasutatakse palaviku, põletiku ja valu korral), amfoteritsiin B-d (kasutatakse bakteriaalse nakkuse ravimiseks) või viirusevastaseid ravimeid (nt atsükloviiri). Nende ravimite võtmisel koos Advagraf[®]iga võivad süveneda neeru- või närvisüsteemi probleemid.

Arst peab teadma ka seda, kui te võtate Advagraf[®]iga samaaegselt kaaliumipreparaate või teatud diureetikume, mida kasutatakse südamepuudulikkuse, kõrgvererõhu ja neeruhaiguste raviks (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon); mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVAd, nt ibuprofeen), mida kasutatakse palaviku, põletiku ja valu puhul; antikoagulante (vere vedeldajaid) või suukaudseid diabeediravimeid.

Kui te vajate mõnda vaksineerimist, palun öelge seda eelnevalt oma arstile.

Advagraf[®] koos toidu ja joogiga

Vältige Advagraf[®]i kasutamise ajal greipi (ka greibimahla), sest see võib muuta ravimisisaldust veres.

Rasedus ja imetamine

Kui te arvate, et võite rase olla, või planeerite rasedust, pidage enne Advagraf[®]i kasutamist nõu oma arstiga.

Advagraf eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Advagraf[®]i kasutamise ajal last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esineb pärast Advagraf[®]i võtmist pearinglust või unisust või probleeme nägemisega. Neid toimeid esineb sagedamini, kui te tarvitate ka alkoholi.

Advagraf sisaldab laktoosi ja letsitiini (soja)

Advagraf sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, võtke enne selle ravimi kasutamist ühendust oma arstiga.

Advagraf[®]i kapslite määrimiseks kasutatud trükivärv sisaldab sojaletsitiini. Kui te olete pählite või soja suhtes allergiline, arutage oma arstiga, kas see ravim sobib teile.

3. Kuidas Advagraf[®]i võtta

Võtke Advagraf[®]i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ravimit tohib välja kirjutada arst, kel on kogemusi transplantatsioonipatsientide raviga.

Veenduge iga kord retsepti saades, et te saate takroliimust sisaldava sama ravimi, välja arvatud juhul, kui teie siirdamisspetsialist on nõustunud sellega, et te saate takroliimust sisaldavat teist ravimit. Seda ravimit tuleb võtta üks kord päevas. Kui ravimi välimus erineb tavapärasest või kui annustamise juhised on muutunud, rääkige esimesel võimalusel sellest oma arstile või apteekrile, et olla kindel ravimi õigsuses.

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

0,10...0,30 mg kehakaalu kg kohta päevas,

sõltuvalt siirdatud elundist. Äratõuke ravimiseks võib kasutada samu annuseid.

Annus sõltub teie üldseisundist ja sellest, milliseid teisi immunosupressiivseid ravimeid te võtate.

Pärast Advagraf-ravi alustamist teeb arst teile sageli vereanalüüse, et leida õige annus. Edasised regulaarsed vereanalüüsid on vajalikud õige annuse määramiseks ja annuse korrigeerimiseks teatud aja tagant. Arst vähendab tavaliselt Advagraf'i annust siis, kui teie seisund on stabiliseerunud. Arst ütleb teile täpselt, kui palju kapsleid te peate võtma.

Te peate võtma Advagraf'i iga päev nii kaua, kuni te vajate siiratud organi äratõuke ennetamiseks immunosupressiooni. Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust.

Advagraf'i võetakse suu kaudu üks kord päevas hommikul. Võtke Advagraf'i tühja kõhuga või 2...3 tundi pärast sööki. Oodake vähemalt tund aega enne järgmist toidukorda. Võtke kapslid sisse kohe pärast blisterpakendist eemaldamist. Kapslid tuleb neelata **tervelt** koos klaasi veega. Fooliumpakendis olevat kuivatusainet ei tohi alla neelata.

Kui te võtate Advagraf'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Advagraf'i, pöörduge otsekohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Advagraf'i võtta

Kui te olete unustanud hommikul Advagraf'i kapsleid võtta, võtke need sisse niipea kui võimalik samal päeval. Ärge võtke järgmisel hommikul kahekordset annust.

Kui te lõpetate Advagraf'i võtmise

Advagraf-ravi lõpetamisel võib suurened siirdatud organi äratõuke oht. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Advagraf põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Advagraf pärsib teie keha kaitsemehhanismi (immuunsüsteemi), mis ei ole infektsioonide vastu võitlemisel enam nii tugev. Seega võite te Advagraf'i kasutamise ajal tavapärasest sagedamini haigestuda infektsioonidesse.

Tekkida võivad tõsised kõrvaltoimed, sealhulgas allergilised ja anafülaktilised reaktsioonid. Advagraf-raviga seoses on täheldatud hea- ja pahaloomulisi kasvajaid.

On teatatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (väga tõsine vere punaliblede arvu vähenemine), agranulotsütoosi (tõsine vere valgeliblede arvu vähenemine) ja hemolüütilise aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine tingituna enneaegsest lagunemisest) juhtudest.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st):

- Veresuhkru taseme tõus, suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse suurenemine
- Unehäired
- Värisemine, peavalu
- Vererõhu tõus
- Maksafunktsiooni testide kõrvalekalded
- Kõhulahtisus, iiveldus
- Neeruprobleemid

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Vererakkude (vereliistakute, punaste või valgete vereliblede) arvu langus, valgevereliblede arvu suurenemine, punavereliblede arvu muutused (on täheldatud vereproovides)
- Vere magneesiumi-, fosfaadi-, kaaliumi-, kaltsiumi- või naatriumisisalduse vähenemine, vedeliku ülekoormus, kusihappe või lipiidide sisalduse suurenemine veres, söögiisu vähenemine, vere suurenenud happesus, muud veresoolade muutused (on täheldatud vereproovides)
- Ärevusnähud, segasus ja desorientatsioon, depressioon, meeleolu muutused, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired
- Krambid, teadvuse häired, käte ja jalgade tuimus ja surisemistunne (mõnikord valulik), pearinglus, kirjaoskuse vähenemine, närvisüsteemi häired
- Ähmane nägemine, suurenenud valgustundlikkus, silma kahjustused
- Kohin kõrvus
- Südame pärgarterite ahenemine, kiirem südametegevus
- Verejooks, veresoonte osaline või täielik sulgus, vererõhu langus
- Hingeldus, kopsukoe häired, vedeliku kogunemine ümber kopsu, neelupõletik, kõha, gripilaadsed sümptomid
- Seedetrakti haigused, nagu põletik või haavand, mis põhjustab kõhuvalu või kõhulahtisust, seedetrakti verejooks, suuõõne põletik või haavand, vedeliku kogunemine kõhuõõnes, oksendamine, kõhuvalu, seedehäire, kõhukinnisus, kõhugaasid, kõhu suurenemine, vedel iste
- Sapijuha haigused, nahakollasus maksaprobleemide tõttu, maksakoe kahjustus ja maksapõletik
- Sügelus, lööve, juuste väljalangemine, akne, suurenenud higistamine
- Liigesevalu, jäsemete valu, selja- ja jalgade valu, lihasspasmid
- Neerutalitluse langus, uriinierituse vähenemine, urineerimishäired või valulik urineerimine
- Üldine nõrkus, palavik, tursed (vedeliku kogunemine), valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) sisalduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, temperatuuritaju häired
- Siirdatud elundi ebapiisav talitus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Verehüübimise muutused, kõikide vererakkude arvu langus (on nähtud vereproovides)
- Veetustumine, suutmatus urineerida
- Veretestide kõrvalekalded: valgusisalduse või veresuhkru taseme langus, fosfaadisisalduse suurenemine, laktaatdehüdrogenaasi (ensüüm) aktiivsuse suurenemine
- Kooma, ajuverevalum, insult, halvatus, ajukahjustus, kõnehäired, mäluprobleemid
- Läätse hägusus, kuulmislangus
- Südame rütmihäired, südameseiskus, südame vähenenud jõudlus, südamelihase nõrkus, südamelihase suurenemine, südamepekslemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused
- Verehüüve jäsene veenis, šokk
- Hingamisraskus, hingamisteede häired, astma
- Soolesulgus, amülaasi (ensüüm) sisalduse suurenemine veres, maosisu tagasivool söögitorru, mao aeglustunud tühjenemine
- Nahapõletik, põletustunne päikesevalgusega kokkupuutel
- Liigesekahjustused
- Valulik menstruatsioon ja ebanormaalne menstruaalne vereeritus
- Mitme organi puudulikkus, gripilaadne haigus, suurenenud kuuma- ja külmatundlikkus, survetunne rindkeres, närviline või ebatavaline enesetunne, kaalulangus

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- Verehüüvetest tingitud väikesed nahaverevalumid
- Suurenenud lihasjäikus
- Pimedus, kurtus
- Vedeliku kogunemine ümber südame
- Äge õhupuudus
- Kõhunäärmete moodustumine
- Maksa verevarustuse häired
- Tõsine haigus villide tekkega nahal, suuõõnes, silmades ja suguelunditel, suurenenud karvakasv
- Janu, kukkumine, rindkere pingsus, vähenenud liikuvus, haavand

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- Lihasnõrkus
- Ehhokardiogrammi muutused
- Maksapuudulikkus
- Valulik urineerimine koos vere leiuga uriinis
- Rasvkoe osakaalu suurenemine

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Nägemisnärvi häire (nägemisnärvi neuropaatia)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Advagraf'i säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Advagraf'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast kirjet EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale. Kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid tuleb ära kasutada ühe aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist.

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Advagraf sisaldab

- Toimeaine on takroliimus.
Üks Advagraf 0,5 mg kapsel sisaldab 0,5 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Advagraf 1 mg kapsel sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Advagraf 3 mg kapsel sisaldab 3 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Advagraf 5 mg kapsel sisaldab 5 mg takroliimust (monohüdraadina).
- Abiained on:
Kapsli sisu: hüpromelloos, etüülselluloos, laktoos, magneesiumstearaat.
Kapsli kest: titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), naatriumlaurüülsulfaat, želatiin.
Trükitint: šellak, letsitiin (soja), simetikoon, punane raudoksiid (E172), hüdroksüpropüülselluloos.

Kuidas Advagraf välja näeb ja pakendi sisu

Advagraf 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid on valget pulbrit sisaldavad kõvad želatiinkapslid, mille helekollasele poolele on punases kirjas trükitud "0.5 mg" ja oranžile poolele "★ 647".

Advagraf 0,5 mg kapslid on 10 kaupa blistrites või üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis on omakorda pakendatud kuivatusainet sisaldavasse kaitsvasse fooliumpakendisse. Pakendis on 30, 50 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit blistrites või 30×1, 50×1 ja 100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Advagraf 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid on valget pulbrit sisaldavad kõvad želatiinkapslid, mille valgele poolele on punases kirjas trükitud “1 mg” ja oranžile poolele “★ 677”. Advagraf 1 mg kapslid on 10 kaupa blistrites või üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis on omakorda pakendatud kuivatusainet sisaldavasse kaitsvasse fooliumpakendisse. Pakendis on 30, 50, 60 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit blistrites või 30×1, 50×1, 60×1 ja 100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Advagraf 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid on valget pulbrit sisaldavad kõvad želatiinkapslid, mille oranžile kapslikattele on punases kirjas trükitud “3 mg” ja oranžile kapslikehale “★ 637”.

Advagraf 3 mg kapslid on 10 kaupa blistrites või üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis on omakorda pakendatud kuivatusainet sisaldavasse kaitsvasse fooliumpakendisse. Pakendis on 30, 50 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit blistrites või 30×1, 50×1 ja 100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Advagraf 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid on valget pulbrit sisaldavad kõvad želatiinkapslid, mille hallikaspunasele poolele on punases kirjas trükitud “5 mg” ja oranžile poolele “★ 687”.

Advagraf 5 mg kapslid on 10 kaupa blistrites või üheannuselistes perforeeritud blistrites, mis on omakorda pakendatud kuivatusainet sisaldavasse kaitsvasse fooliumpakendisse. Pakendis on 30, 50 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit blistrites või 30×1, 50×1 ja 100×1 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit üheannuselistes perforeeritud blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd
Tel: +356 2144 7184

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel.: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386(0) 14011 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 985606000

Sverige

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

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 3798700

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet takroliimuse (süsteemsed ravimvormid) perioodilise ohutusaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Koostoime isavukonasooliga

Isavukonasool on CYP3A4/5 mõõdukas inhibiitor ja samaaegne kasutamine ainetega nagu immunosupressant takroliimus võib takroliimuse süsteemne toime suurenda. Isavukonasool on saadaval lahuseks invasiivse aspergilloosi infektsiooni ja mukormükooosi korral patsientidele, kellele amfoteritsiin B ei sobi. Kaks kirjanduses avaldatud juhtu, farmakokineetiline uuring tervetel täiskasvanutel ja retrospektiivne uuring maksa siirikuga patsientidel näitasid, et siirdatud patsiendid võivad immunosupressiooni tõttu olla eriti tundlikud seeninfektsioonidele ja seega on tõenäoline isavukonasooli kasutamine selles populatsioonis kui amfoteritsiin B ei ole sobiv. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et takroliimuse ravimiteavet tuleb vastavalt kaasajastada, kuna esineb koostoime võimalus.

Koostoime kobitsistaadiga

Kobitsistaat on selektiivne CYP3A4 inhibiitor. Signaal ravimite takroliimus ja kobitsistaat koostoime kohta põhineb kirjanduse põhjal avatud juhul, millele järgnes hiljem neli juhtu Eudravigilance'i andmebaasis, sealhulgas kaks kirjandusest leitud juhtu. Kuigi takroliimuse toime kontekstis on tuvastatud juhtude arv väike, siis farmakokineetiline koostoime CYP3A4 kaudu on bioloogiliselt võimalik ja kobitsistaati sisaldavate toodete ravimi omaduste kokkuvõttesse juba lisatud. Takroliimusel on kitsas terapeutiline indeks, mis on seotud suures annuses toksilisusega, seega tuleb ravimiteavet vastavalt kaasajastada, kuna esineb koostoime võimalus.

Koostoime türosiinkinaasi inhibiitorite nilotiniibi ja imatiniibiga.

Nilotiniib on suhteliselt tugev CYP3A4 inhibiitor ning CYP3A4 substraatide puhul, millel on kitsas terapeutiline indeks, sealhulgas takroliimus, on vajalik ravi ajal nilotiniibiga asjakohane jälgimine ning annuse kohandamine. Imatiniib on substraat, mis võib inhibeerida CYP3A4 ning CYP3A4 substraadi samaaegsel kasutamisel, millel on kitsas terapeutiline indeks, nagu takroliimus, tuleb olla ettevaatlik. Kuna on tuvastatud üks koostoime juht takroliimuse ja nilotiniibi kasutamisel ja kaks juhtu imatiniibiga, bioloogilise võimaluse olemasolu, takroliimuse kitsas terapeutiline indeks ja nende ravimite samaaegne kasutamine spetsialisti kliinilisel sekkumisel, soovitatakse ravimiteave kaasajastada.

Koostoime ritonaviiriga (otsese toimega viirusevastases kombinatsioonis C hepatiidi puhul)

Ritonaviir on fikseeritud annuse kombinatsioonis ombitasviiri ja paritapreviiriga, mida manustatakse C hepatiidi raviks dasabuviiriga või ilma. Selles kombinatsioonis toimib see kui FK võimendaja, mitte kui viirusevastane aine. Takroliimuse ravimiteave hoiatab võimalike koostoimete eest ritonaviiriga HIV proteaasi inhibiitori kasutamisel. Põhinedes farmakokineetilisel uuringul, retrospektiivsel analüüsil ja olulisel soovitusel annuse kohandamiseks ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri ja dasabuviiri ravimi omaduste kokkuvõttes, peab ravimite riskihindamise komitee vajalikuks, et koostoime ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir +/- dasabuviir peab olema lisatud ravimiteabesse.

Koostoime mükofenoolhappega

Vastavalt mittekliinilise uuringu ülevaatele, farmakokineetilisele uuringule ja mitmetele teistele uuringutele, kus takroliimus määratakse kasutamiseks koos mükofenoolhappega on täheldatud, et mükofenoolhappe toime on tugevam samaaegsel manustamisel takroliimusega kui samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga, kuna tsüklosporiin segab mükofenoolhappe enterohepaatilist

retsirkulatsiooni, kuid takroliimus mitte. Ravimiteabe muutmisel soovitatakse informeerida tervishoiutöötajaid üleminekul tsüklosporiinilt takroliimusele manustamisel koos mükofenoolhappega.

Nägemisnärvu neuropaatia

Peale mitut tuvastatud juhtude seeriat, milles kirjeldati takroliimuse profülaktika seost bilateraalse nägemisnärvu neuropaatiaga paluti müügiloa hoidjatel esitada kumulatiivne ülevaade võimalikust seosest nägemisnärvu neuropaatiaga. Olemasolev tõendusmaterjal kinnitab takroliimuse ja nägemisnärvu neuropaatia võimalikku põhjuslikku seost, millega seoses tuleb ravimiteave kaasajastada, kuna ravimi ärajätmisel reaktsioon taandus (dechallenge positive) ja esines ajaline seos.

Trombootiline mikroangiopaatia

Kirjanduses avaldatud Swissmedicu poolt registreeritud juht neerusiirikuga patsiendil, 14 patsiendi retrospektiivne analüüs ja kirjanduse süstemaatilisel ülevaatel leiti, et on tõestanud takroliimuse poolt indutseeritud toksiline trombootiline mikroangiopaatia (TMA) koos normaalse ADAMTS13 aktiivsusega. Seega ravimiteavet kaasajastatakse, et teavitada tervishoiutöötajaid, et takroliimus võib põhjustada TMA koos normaalse ADAM-TS aktiivsusega.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa tingimuste muutmise soovituse alused

Takroliimuse (süsteemsed ravimvormid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal, on inimravimite komitee arvamusel, et takroliimust (süsteemsed ravimvormid) sisaldava ravimpreparaadi kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muutused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa tingimusi.