

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,5 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kapseli sisältää 51,09 mg laktoosia.

Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kapseli sisältää 102,17 mg laktoosia.

Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 3 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kapseli sisältää 306,52 mg laktoosia.

Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 5 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kapseli sisältää 510,9 mg laktoosia.

Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka vaaleankeltaiseen kansiosaan painettu punaisella merkintä ”0.5 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 647”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka valkoiseen kansiosaan painettu punaisella merkintä ”1 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 677”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka vaaleankeltaiseen kansiosaan painettu punaisella merkintä ”3 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 637”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka harmahtavan punaiseen kansiosaan painettu punaisella merkintä ”5 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 687”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen munuais- tai maksasiirteen saaneilla aikuisilla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen siirteen hyljinnän hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtaminen keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa ei ole turvallista. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan siirteen hyljintään tai haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon.

Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusilääkemuotoa ja sen mukaista vuorokausiannostusta. Lääkemuodon ja annostuksen muutokset tulee tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos lääkemuotoa vaihdetaan, potilaan lääkevastetta on seurattava ja annosta säädettävä systeemisen takrolimuusialtistuksen ylläpitämisen varmistamiseksi.

Annostus

Alla esitetyt aloitusannossuositukset ovat vain ohjeellisia. Advagraf-valmistetta annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti. Advagraf-annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääkepitoisuuksien seuranta (ks. 'Lääkepitoisuuksien seuranta' jäljempänä). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

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

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteen hyljinnän ehkäisemiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kestoa täten voida rajata.

Munuaissiirteen hyljinnän ehkäisy

Advagraf-hoito tulee aloittaa annoksella 0,20–0,30 mg/kg/vrk, joka annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin. Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä. Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Advagraf-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Advagrafia monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Maksasiirteen hyljinnän ehkäisy

Advagraf-hoito tulee aloittaa annoksella 0,10–0,20 mg/kg/vrk, joka annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin. Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12–18 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen. Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Advagraf-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Advagrafia monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Siirtyminen Prograf-valmisteesta Advagrafiin

Allogeenisen siirteen saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet kahdesti vuorokaudessa otettavia Prograf-kapseleita ja joiden lääkitys täytyy vaihtaa kerran vuorokaudessa otettaviin Advagraf depotkapseleihin, kokonaisvuorokausiannoksen on oltava suhteessa 1:1 (mg:mg). Advagraf tulee ottaa aamuisin.

Kliinisesti vakaiden potilaiden, jotka siirtyivät Prograf-kapseleista (kahdesti vuorokaudessa) Advagrafiin (kerran vuorokaudessa) ja joiden kokonaisvuorokausiannos oli suhteessa 1:1 (mg:mg), systeemisen altistus takrolimuusille (AUC_{0-24}) Advagrafia käytettäessä oli n. 10 % alempi kuin Prografia käytettäessä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde oli Advagrafia käytettäessä sama kuin Prografilla. Siirryttäessä Prograf-kapseleista Advagrafiin on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia mitattava ennen vaihtoa sekä kahden viikon ajan sen jälkeen. Siirtymisen jälkeen on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia seurattava ja tarvittaessa muutettava annosta samantasaisen systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi. Annosta on muutettava samantasaisen systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi.

Siirtyminen siklosporiinihoidosta takrolimuusihoitoon

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito

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

Allograftisiirteen hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen

Kun siirrytään muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä kerran vuorokaudessa otettavaan Advagrafiin, hoito tulee aloittaa munuais- ja maksansiirrossa suositellulla oraalisella aloitusannoksella siirteen hyljinnän ehkäisemiseksi.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito sydämensiirron jälkeen

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito muiden allogeenisten elinsiirtojen jälkeen

Vaikka Advagraf-valmisteen käytöstä keuhko-, haima- tai ohutsuolisiirrepotilailla ei ole kliinistä kokemusta, Prografia on käytetty keuhkosiirrepotilailla oraalisella aloitusannoksella 0,10-0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilailla oraalisella aloitusannoksella 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiirrepotilailla oraalisella aloitusannoksella 0,3 mg/kg/vrk.

Lääkepitoisuuksien seuranta (Therapeutic drug monitoring)

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

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Julkaistussa kirjallisuudessa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C₂₄) ja systeemisen altistuksen (AUC₀₋₂₄) välinen suhde on Advagrafilla ja Prografilla samanlainen.

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

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Rotu

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Advagraf-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavilla on vain vähän tietoja, joten suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille makrolideille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Koska Advagraf-valmisteen turvallisuudesta ja/tai tehosta on vain vähän tietoja, sitä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon.

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

Kliinisiä tietoja ei vielä ole saatavilla Advagrafin käytöstä siirteen hyljinnän ehkäisyssä aikuisilla allogeenisen sydänsiirteen saaneilla potilailla.

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

Käytettäessä samanaikaisesti takrolimuusin kanssa aineita, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5) – etenkin voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (kuten telapreviiri, bosepreviiri, ritonaviiri, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) tai CYP3A4:n

induktoreja (kuten rifampisiini, rifabutiini) – tulee veren takrolimuusipitoisuuksia seurata, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana.

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan tai veren takrolimuusipitoisuuden nousuun ja takrolimuusitoksisuuden riskiin johtavan interaktioriskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai muita rohdoksia sisältävien rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää Advagraf-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

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

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

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

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

Maha-suolikanavan häiriöt

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

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

Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa Prograf-hoitoa saaneilla ja niitä saattaa esiintyä myös Advagraf-hoitoa saavilla. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt potilailla, joilla takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja maksimipitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja turvotus. Niinpä suuren riskin omaavia voimakkaasti immunosupprimoituja potilaita tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukuvauksen tai EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9. – 12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehittyä, on harkittava Advagraf-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä ja voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymistä lisääviä riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla itsellään tai joiden sukulaisilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä, kongestiivinen sydänsairaus, bradyarytmia ja elektrolyyttihäiriöitä.

Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma tai hankittu pidentynyt QT-aika tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä, aiheuttavan elektrolyyttihäiriöitä tai lisäävän takrolimuusialtistusta (ks. kohta 4.5).

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Samanaikaisesti annettu immunosuppressiivisten aineiden, kuten antilymfosyyttisten vasta-aineiden (esim. basiliksimabi, daklitsumabi) yhdistelmä, lisää EBV:hen liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskiä. EBV- Viral Capsid Antigen (VCA)-negatiivisilla potilailla on todettu olevan suurentunut lymfoproliferatiivisten häiriöiden riski. Tästä syystä tämän ryhmän potilaiden EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen Advagraf-hoidon

aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta EBV-PCR:ää apuna käyttäen. EBV-PCR-tulos saattaa olla positiivinen kuukausien ajan eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

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

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

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkkeellä, Advagraf mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektioihin, mukaan lukien opportunisti-infektioihin (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot), kuten BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC- virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Potilailla on myös suurempi riski saada virusperäinen hepatiitti-infektio (esimerkiksi hepatiitti B ja C uudelleenaktivoituneena tai uutena infektiona, sekä hepatiitti E, josta voi tulla krooninen). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostiikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita. Ennaltaehkäisyssä ja hallinnassa on noudatettava asianmukaisia klinisiä ohjeita.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

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

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, jotka ovat joskus edenneet näön menetykseksi, on raportoitu takrolimuusilla hoidetuilla potilailla. Osassa tapauksista tilanne on korjautunut, kun on siirrytty käyttämään vaihtoehtoja immunosuppressiota. Potilaita pitää neuvoa kertomaan lääkärille näöntarkkuuden ja värinäön muutoksista, näön hämärtymisestä tai näkökentän häiriöistä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan tilanteen välitöntä arvioimista ja potilaan lähettämistä silmälääkärille tarvittaessa.

Puhdas punasoluaplasia

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

Erytisryhmät

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

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

Apuaineet

Advagraf-kapselit sisältävät laktoosia. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkettä. Advagraf-kapseleiden merkitsemisessä käytetty painomuste sisältää

soijalesitiiniä. Pähkinälle tai soijalle yliherkkien potilaiden kohdalla yliherkkyyseriski ja sen vakavuus tulee suhteuttaa Advagrafin käytöstä saatavaan hyötyyn.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

CYP3A4:n estäjät, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu lisäävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin ja isavukonatsolin, makrolidiantibiootti erytromysiinin, HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri) sekä HCV-proteaasi-inhibiittorien (esim. telapreviiri, bosepreviiri sekä ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviiria), farmakokineettisen tehosteen kobisistaatin ja tyrosiinikinaasin inhibiittorien nilotinibin ja imatinibin, kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla.

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on todettu, että veriarvojen nousu johtuu pääasiassa takrolimuusin lisääntyneestä oraalista hyötyosuudesta gastrointestinaalisen metabolian estymisen ansiosta.

Vaikutus maksapuhdistumaan ei ole niin selvä.

Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa.

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

Lansopratsoli ja siklosporiini saattavat estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja siten nostaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia.

Muut yhteisvaikutukset, jotka mahdollisesti johtavat kohonneisiin veren takrolimuusipitoisuuksiin

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

Muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä, jotka saattavat lisätä takrolimuusin systeemistä altistusta, ovat prokineettiset aineet (kuten metoklopramidi ja sisapridi), simetidini ja magnesiumalumiinihydroksidi.

CYP3A4:n induktorit, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien pienenemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu vähentävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Rifampisiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on havaittu voimakkaita yhteisvaikutuksia, jotka voivat vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista melkein kaikilla potilailla. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia on todettu myös fenobarbitaalin kanssa.

Kortikosteroidien ylläpitoannosten on todettu voivan pienentää takrolimuusin pitoisuuksia veressä.

Akuutin hyljinnän hoitoon annetut suuret prednisoloni- ja metyyli prednisoloniannokset voivat sekä suurentaa että pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia.

Karbamatsepiini, metamitsoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

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

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

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

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

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

Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja antipyriinin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Mykofenolihappo. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun yhdistelmähoidossa siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön, sillä siklosporiini häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, kun taas takrolimuusilla ei tällaista vaikutusta ole, ja seurauksena voi olla muutoksia altistuksessa mykofenolihapolle. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevät lääkkeet voivat pienentää mykofenolihapon pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa. Mykofenolihapon lääkepitoisuuksien seuranta voi olla aiheellista, kun siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön tai toisin päin.

Muut kliinisesti haitallisiin vaikutuksiin johtavat yhteisvaikutukset

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

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

Koska takrolimuusihoitoon saattaa liittyä hyperkalemiaa tai aikaisempi hyperkalemia saattaa voimistua, kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja (esim. amiloridi, triamtereni ja spironolaktoni) on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkeaineita enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Mikäli hoito katsotaan välttämättömäksi, takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittatapahtumien varalta on

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Tutkimuksia takrolimuusin (Advagraf) vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

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

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

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet

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

Veri ja imukudos

yleinen: anemia, trombositopenia, leukopenia, poikkeavat tulokset punasoluanalyseissä, leukosytoosi

melko harvinainen:	koagulopatiat, pansytopenia, neutropenia, poikkeavat tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä
harvinainen:	tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia, tromboottinen mikroangiopatia
tuntematon:	puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä

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

Umpieritys

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

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

Hermosto

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

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

yleinen:	iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia
melko harvinainen:	sydämen vajaatoiminta, kammiooperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, kardiomyopatia, sydämen kammiohypertrofia, sydämentykytys
harvinainen:	perikardiaalinen effuusio
hyvin harvinainen:	<i>Torsades de Pointes</i>

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudus

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

yleinen: nivelkipu, selkäkipu, lihasspasmit, raajakipu
melko harvinainen: nivelvaivat
harvinainen: vähentynyt liikkuvuus

Munuaiset ja virtsatiet

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

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: kivuliaat kuukautiset (dysmenorrea) ja verenvuoto kohdusta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

hyvin harvinainen: rasvakudoksen lisääntyminen

Tutkimukset

hyvin yleinen: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset

yleinen: veren AFOS-arvon nousu, painon nousu

harvinainen: amylaasipitoisuuden nousu, poikkeavat EKG-löydökset, painon lasku, sykkeen/pulssin poikkeavuudet tutkimuksissa, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen

hyvin harvinainen: poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen

Vammat ja myrkytykset

yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Raajakipu on useissa julkaistuissa tapausraporteissa kuvattu osana kalsineuriinin estäjien aiheuttamaa kipuoireyhtymää (CIPS, Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome). Se ilmenee yleensä bilateraalisenä, symmetrisenä, vaikea-asteisena, lisääntyvänä alaraajakipuna, ja se voi liittyä takrolimuusin supratherapeuttisiin annoksiin. Oireyhtymä voi reagoida takrolimuusiannoksen pienentämiseen. Joissakin tapauksissa oli välttämätöntä vaihtaa toisenlaiseen immunosuppressioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Takrolimuusin vaikutukset näyttävät molekyyllitasolla välittyvän sytosolin proteiiniin (FKBP12) sitoutumisen kautta, joka on syy yhdisteen kertymiseen solun sisään. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu spesifisesti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa. Tämä johtaa kalsiumista

riippuvaan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen, jolloin myös erillisen sytokiiniengenien sarjan transkriptio estyy.

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

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

Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin kerran päivässä annosteltavaa Advagraf-takrolimuusia

Maksansiirto

Advagraf- ja Prograf-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta, molemmat yhdessä kortikosteroidien kanssa, verrattiin 471:llä maksasiirteen *de novo* saaneella. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisen 24 viikon aikana siirrosta oli Advagraf-ryhmässä 32,6 % (N=237) ja Prograf-ryhmässä 29,3 % (N=234). Hoitojen välinen ero (Advagraf-Prograf) oli 3,3 % (95 % luottamusväli [-5,7 %, 12,3 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli Advagrafilla 89,2 % ja Prografilla 90,8 %; Advagraf-haarassa 25 potilasta kuoli (14 naista, 11 miestä) ja Prograf-haarassa 24 potilasta (5 naista, 19 miestä). Siirteen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli Advagrafilla 85,3 % ja Prografilla 85,6 %.

Munuaisensiirto

Advagraf- ja Prograf-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta, molemmat yhdessä mykofenolaattimofetiilin (MMF) ja kortikosteroidien kanssa, verrattiin 667:llä munuaissiirteen *de novo* saaneella. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisen 24 viikon aikana siirrosta oli Advagraf-ryhmässä 18,6 % (N=331) ja Prograf-ryhmässä 14,9 % (N=336). Hoitojen välinen ero (Advagraf-Prograf) oli 3,8 % (95 % luottamusväli [-2,1 %, 9,6 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli Advagrafilla 96,9 % ja Prografilla 97,5 %; Advagraf-haarassa 10 potilasta kuoli (3 naista, 7 miestä) ja Prograf-haarassa 8 potilasta (3 naista, 5 miestä). Siirteen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli Advagrafilla 91,5 % ja Prografilla 92,8 %.

Prografin, siklosporiinin ja Advagrafin tehoa ja turvallisuutta, kaikki yhdessä basiliksimabi-induktion, MMF:n ja kortikosteroidien kanssa, verrattiin 638:llä munuaissiirteen *de novo* saaneella. Hoidon tehon puutteen ilmaantuvuus 12 kuukauden jälkeen (määritelmänä kuolema, siirteen irtoaminen, biopsialla vahvistettu akuutti hyljintä, tai potilaan seurannasta poisjääminen) oli Advagraf-ryhmässä 14,0 % (N=214), Prograf-ryhmässä 15,1 % (N=212) ja siklosporiiniryhmässä 17,0 % (N=212). Hoitojen välinen ero (Advagraf-siklosporiini) oli -3,0 % (95,2 % luottamusväli [-9,9 %, 4,0 %]) verrattaessa Advagrafia siklosporiiniin ja -1,9 % (Prograf-siklosporiini) (95,2 % luottamusväli [-8,9 %, 5,2 %]) verrattaessa Prografia siklosporiiniin. Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli Advagrafilla 98,6 %, Prografilla 95,7 % ja siklosporiinilla 97,6 %; Advagraf-haarassa 3 potilasta kuoli (kaikki miehiä), Prograf-haarassa 10 potilasta (3 naista, 7 miestä) ja siklosporiinihaarassa 6 potilasta (3 naista, 3 miestä). Siirteen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli Advagrafilla 96,7 %, Prografilla 92,9 % ja siklosporiinilla 95,7 %.

Kahdesti vuorokaudessa otettavien Prograf-kapseleiden kliininen teho ja turvallisuus elinten primaarisiirroissa

Prospektiivisissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosiirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensiiirrepotilaalla. Takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa takrolimuusia on käytetty ensisijaisena maksan-, munuaisen- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin oraalista Prograf-valmistetta, käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa

1:1. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirronjälkeisen vuoden aikana raportoitiin akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuuden olevan pienempi takrolimuusia saaneilla potilailla kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (11,5 % vs. 22,6 %), ja kroonisen hyljinnän, eli obliteroivan bronkioliittin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 %.

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 66 potilasta sai takrolimuusia ja 67 potilasta sai siklosporiinia. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,025 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,15 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin vähimmäistavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 10–20 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 83 % ja siklosporiiniryhmässä 71 %, vastaavat kahden vuoden elossaololuvut olivat 76 % ja 66 %. Akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuus 100:a potilaspäivää kohden oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusia saaneilla potilailla (0,85 episodtia) kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (1,09 episodtia). Obliteroiva bronkioliitti kehittyi 21,7 %:lle takrolimuusiryhmän potilaista ja 38,0 %:lle siklosporiiniryhmän potilaista ($p = 0,025$). Huomattavasti useampi ($n = 13$) siklosporiinia saava potilas piti siirtää takrolimuusihoido kuin takrolimuusia saava potilas siklosporiinihoitoon ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Kaksi tutkimuskeskusta käsittävässä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin tavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %. Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkosiirrosta.

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

Haimansiirto

Monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin oraalista Prograf-valmistetta, tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin samaan joko takrolimuusia ($n = 103$) tai siklosporiinia ($n = 102$). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädettiin niin, että vähimmäistavoitteeksi asetettu pitoisuus 8–15 ng/ml saavutettiin 5. päivään mennessä ja 5–10 ng/ml 6. kuukauden jälkeen. Haimasiirteet jälkeinen eloonjääminen yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä ($p < 0,0005$). Munuaissiirteet jälkeinen eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoido, mutta vain 6 takrolimuusihoido saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa.

Ohutsuolensiiro

Oraalisen Prograf-valmisteen käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiiirron jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiirre, 75:llä maksa-ohutsuolensiiirre ja 25:llä monielinsiiirre) aktuaariaalinen yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiiirron tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistavat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoido interleukiini-2 antagonisti daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset vähimmäistavoitteeksi asetetun pitoisuuden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko maha-suolikanavan alueelta. Takrolimuusi imeytyy yleensä nopeasti. Advagraf on hitaasti lääkeainetta vapauttava takrolimuusimuoto, jolla on laaja oraalinen imeytymisprofiili. Huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan suunnilleen 2 tunnissa (t_{max}). Imeytyminen vaihtelee ja takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus (tutkittu Prograf-muodolla) on 20 % – 25 % (yksilöllinen vaihteluväli aikuisilla 6 - 43 %). Advagrafin oraalinen biologinen hyötyosuus laski annettaessa valmistetta aterian jälkeen. Imeytyminen hidastui ja heikkeni annettaessa valmistetta ruoan yhteydessä.

Sappineste ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen, ja tästä syystä Advagraf-hoito voidaan aloittaa oraalisesti.

Advagraf-valmisteella AUC-arvon ja kokoveren vähimmäispitoisuuksien välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa. Kokoveren vähimmäispitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion systeemisestä altistuksesta.

Jakautuminen

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

Takrolimuusi jakautuu laajalti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistila on keskimäärin 1300 l (terveillä koehenkilöillä). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l.

Metabolia

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

Erittyminen

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

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia. Kun ^{14}C -leimattua takrolimuusia annettiin laskimoon tai suun kautta, valtaosa radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 2 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Alle 1 % takrolimuusista erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen ja virtsaan. Tämä viittaa siihen, että takrolimuusi eliminoituu lähes täysin metaboliittien muodossa. Eliminaatio tapahtuu lähinnä sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaniineilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Annettaessa takrolimuusia laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1-1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QT-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet

olivat yli 150 ng/ml, mikä on yli 6 kertaa suurempi kuin Advagrafilla elinsiirroissa todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi
Etyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Natriumlauryylisulfaatti
Liivate.

Painomuste (Opacode S-1-15083):

Shellakka
Lesitiini (soija)
Simetikoni
Punainen rautaoksidi (E 172)
Hydroksipropyyliselluloosa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Alumiinipussin avaamisen jälkeen: 1 vuosi

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus tai yksittäispakattu, perforoitu läpipainopakkaus alumiinipussissa, jossa on kuivausainetta; yhdessä läpipainopakauksessa on 10 kapselia.

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

Pakkauskoot: 30, 50 ja 100 kovaa depotkapselia läpipainopakkauksissa tai 30x1, 50x1 ja 100x1 kovaa depotkapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kovaa depotkapselia läpipainopakkauksissa tai 30x1, 50x1, 60x1 ja 100x1 kovaa depotkapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

Pakkauskoot: 30, 50 ja 100 kovaa depotkapselia läpipainopakkauksissa tai 30x1, 50x1 ja 100x1 kovaa depotkapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

Pakkauskoot: 30, 50 ja 100 kovaa depotkapselia läpipainopakkauksissa tai 30x1, 50x1 ja 100x1 kovaa depotkapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

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 depotkapseli, kova

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 depotkapseli, kova

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 depotkapseli, kova

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa depotkapselia
30x1 kovaa depotkapselia
50 kovaa depotkapselia
50x1 kovaa depotkapselia
100 kovaa depotkapselia
100x1 kovaa depotkapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kapselit on käytettävä vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Advagraf 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli (30, 50, 100 alumiinipussi)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Batch

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kovia depotkapselia
30x1 kovia depotkapselia
50 kovia depotkapselia
50x1 kovia depotkapselia
100 kovia depotkapselia
100x1 kovia depotkapselia

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO Advagraf 1 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 1 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa depotkapselia
30x1 kovaa depotkapselia
50 kovaa depotkapselia
50x1 kovaa depotkapselia
60 kovaa depotkapselia
60x1 kovaa depotkapselia
100 kovaa depotkapselia
100x1 kovaa depotkapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kapselit on käytettävä vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Advagraf 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 1 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 1 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI Advagraf 1 mg kova depotkapseli (30, 50, 60, 100 alumiinipussi)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 1 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Batch

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kovia depotkapselia
30x1 kovia depotkapselia
50 kovia depotkapselia
50x1 kovia depotkapselia
60 kovia depotkapselia
60x1 kovia depotkapselia
100 kovia depotkapselia
100x1 kovia depotkapselia

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO Advagraf 3 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 3 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 3 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa depotkapselia
30x1 kovaa depotkapselia
50 kovaa depotkapselia
50x1 kovaa depotkapselia
100 kovaa depotkapselia
100x1 kovaa depotkapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/387/011 30 kapselia
EU/1/07/387/012 50 kapselia
EU/1/07/387/013 100 kapselia
EU/1/07/387/021 30x1 kapselia
EU/1/07/387/022 50x1 kapselia
EU/1/07/387/023 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Advagraf 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 3 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 3 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI Advagraf 3 mg kova depotkapseli (30, 50, 100 alumiinipussi)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 3 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Batch

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 depotkapselia, kova
30x1 depotkapselia, kova
50 depotkapselia, kova
50x1 depotkapselia, kova
100 depotkapselia, kova
100x1 depotkapselia, kova

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO Advagraf 5 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa depotkapselia
30x1 kovaa depotkapselia
50 kovaa depotkapselia
50x1 kovaa depotkapselia
100 kovaa depotkapselia
100x1 kovaa depotkapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/387/007 30 kapselia
EU/1/07/387/008 50 kapselia
EU/1/07/387/010 100 kapselia
EU/1/07/387/024 30x1 kapselia
EU/1/07/387/025 50x1 kapselia
EU/1/07/387/026 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Batch

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Advagraf 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 5 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Batch

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ALUMIINIPUSSI Advagraf 5 mg kova depotkapseli (30, 50, 100 alumiinipussi)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Batch

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 kovia depotkapselia
30x1 kovia depotkapselia
50 kovia depotkapselia
50x1 kovia depotkapselia
100 kovia depotkapselia
100x1 kovia depotkapselia

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Advagraf on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Advagrafia
3. Miten Advagrafia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Advagrafin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Advagraf on ja mihin sitä käytetään

Advagraf sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia. Se on immunosuppressiivinen lääke. Elinsiirron (maksa, munuainen) jälkeen elimistösi immuunijärjestelmä pyrkii hylkimään uutta elintä. Advagrafia käytetään estämään tätä immuunivastetta, jotta elimistö hyväksyisi siirretyn elimen.

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

Advagrafia käytetään aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Advagrafia

Älä ota Advagrafia

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

Varoitukset ja varotoimet

Sekä Prografin että Advagrafin vaikuttavana aineena on takrolimuusi. Advagrafia otetaan kerran päivässä, kun taas Prografia otetaan kahdesti päivässä. Tämä johtuu siitä, että Advagraf-kapselit ovat ns. depotkapseleita, joista takrolimuusi vapautuu hitaasti pidemmän ajan kuluessa. Advagraf ja Prograf eivät ole keskenään vaihdettavissa.

Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos käytät jäljempänä kohdassa Muut lääkevalmisteet ja Advagraf mainittuja lääkkeitä

- jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja
- jos sinulla on yli vuorokauden kestävä ripulia
- jos sinulla on kovaa vatsakipua, johon saattaa liittyä muita oireita, kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia tai oksentelua
- jos sinulla on muutoksia sydämen sähköisessä aktiiviteetissa (tätä kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi)

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee hoidon aikana:

näköön liittyviä ongelmia, kuten näön hämärtymistä, värinäön muutoksia, vaikeuksia nähdä tarkasti tai jos näkökenttäsi kapenee.

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan Advagraf-annostasi.

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

Vältä altistumista auringonvalolle ja UV-säteilylle Advagrafin käytön aikana. Tämä siitä syystä, että immunosuppressiiviset lääkkeet saattavat lisätä ihosyövän riskiä. Käytä asianmukaista suojaavaa vaatetusta ja aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

Lapset ja nuoret

Advagrafia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Advagraf

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita.

Advagrafia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti siklosporiinin (toinen elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn käytettävä lääke) kanssa.

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

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli ja isavukonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini ja rifampisiini
- HIV-proteasiin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), tehostelääke kobisistaattia ja yhdistelmätabletteja, joita käytetään HIV-infektion hoitoon
- HCV-proteasiin estäjiä (esim. telapreviiri, bosepreviiri sekä ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmä joko dasabuviirin kanssa tai ilman sitä), joita käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon
- nilotinibiä ja imatinibiä, joita käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- mykofenolihappoa, jota käytetään immuunijärjestelmän heikentämiseen ja sitä kautta siirteiden hylkimisen estoon
- mahahaavan ja happorefluksin hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. omepratsoli, lansopratsoli tai simetidiini)
- antiemeettejä, joita käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (esim. metoklopramidi)
- sisapridia tai magnesiumalumiinihydroksidia (näistä lääkkeitä)
- ehkäisytabletteja tai muita etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita tai danatsolia sisältäviä hormonivalmisteita
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi ja verapamiili)
- sydämen epäsäännöllisen rytmin säätelyyn käytettäviä rytmihäiriölääkkeitä (amiodaroni)

- ”statiineiksi” kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneiden kolesterolin ja triglyseridiarvojen hoitoon
- fenytoiinia tai fenobarbitaalia (epilepsialääkkeitä)
- prednisolonia ja metyyliprednisolonia, jotka ovat kortikosteroideja, joita käytetään tulehdusten hoitoon tai immuunijärjestelmän heikentämiseen (esim. elinsiirteen hyljinnässä)
- nefatsodonia (masennuslääkettä)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita

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

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

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro siitä lääkärille etukäteen.

Advagraf ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippihedelmän (myös mehun) nauttimista Advagraf-valmisteen käytön aikana, sillä se saattaa vaikuttaa Advagrafin pitoisuuksiin veressä.

Raskaus ja imetys

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

Advagraf erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi Advagraf-hoidon aikana ei saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet huimausta tai uneliaisuutta, tai sinulla on näkövaikeuksia Advagraf-valmisteen ottamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia esiintyy tavallista useammin, jos Advagrafia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

Advagraf sisältää laktoosia ja lesitiiniä (soija)

Advagraf sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Advagraf-kapseleissa käytettävä painomuste sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen pähkinöille tai soijalle, kerro siitä lääkärille. Hän päättää, voitko käyttää tätä lääkettä.

3. Miten Advagrafia otetaan

Ota Advagraf-valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tätä lääkettä saa määrää vain elinsiirtopotilaiden hoitoon erikoistunut lääkäri.

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

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

0,10 – 0,30 mg/painokilo/vrk.

Hyljinnän hoidossa saatetaan käyttää samaa annosta.
Annos riippuu yleistilastasi ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä.

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

Sinun pitää ottaa Advagrafia joka päivä niin kauan kuin tarvitset immunosuppressiota elinsiirteen hyljinnän ehkäisemiseksi. Pidä säännöllisesti yhteydessä lääkäriin.

Advagraf otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin. Ota Advagraf tyhjään vatsaan tai 2–3 tuntia aterian jälkeen. Odota vähintään yksi tunti seuraavaan ateriaan.

Ota kapselit heti kun olet irrotanut ne läpipainopakkauksesta. Kapselit tulee niellä **kokonaisina** vesilasillisen kera. Älä nielaise foliokääreessä olevaa kuivausainetta.

Jos otat enemmän Advagrafia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa Advagraf-valmistetta, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Advagrafia

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

Jos lopetat Advagrafin käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

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

- Kohonnut verensokeri, diabetes mellitus, kohonnut veren kaliumpitoisuus
- Univaikeudet
- Vapina, päänsärky

- Kohonnut verenpaine
- Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa
- Ripuli, pahoinvointi
- Munuaisvaivat

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Verisolujen määrän (verihiutaleiden, puna- tai valkosolujen määrän väheneminen), valkosolumäärän lisääntyminen, punasolumäärän muutokset (todettu verikokeiden perusteella)
- Veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- ja natriumarvojen pieneneminen, nestekuormitus, veren virtsahappo- tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun heikkeneminen, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suola-arvojen muutokset (todettu verikokeiden perusteella)
- Ahdustusoireet, sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masentuneisuus, mielialan muutokset, painajaiset, aistiharhat, psyyken häiriöt
- Kohtaukset, tajunnan tason häiriöt, käsien ja jalkaterien (joskus kivulias) kihelmöinti tai tunnottomuus, heitehuimaus, kirjoituskyvyn häiriöt, hermoston häiriöt
- Näön hämärtyminen, valoherkkyyden voimistuminen, silmäoireet
- Korvien soiminen
- Vähentynyt verenvirtaus sydänverisuonissa, nopeutunut syke
- Verenvuoto, verisuonten osittainen tai täydellinen tukkeuma, verenpaineen aleneminen
- Hengästyminen, keuhkokuudoksen muutokset, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, flunssan kaltaiset oireet
- Vatsavaivat, kuten vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuoto, suun tulehdus tai haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, ulosteiden löysyys
- Sappivaivat, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaauriot ja maksatulehdus
- Kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu
- Nivel-, raaja-, selkä- ja jalkateräkipu, lihaskrampit
- Munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen väheneminen, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa
- Yleinen heikkous, kuume, nesteen kertyminen elimistöön, kipu ja epämukava olo, alkalisen fosfaatin (entsyymi, AFOS) pitoisuuden nousu veressä, painonnousu, ruumiinlämmön aistimisen häiriö
- Siirännäisen toimintahäiriö

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

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

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta):

- Verihyytymien aiheuttamat pienet verenvuodot ihosta
- Lihasjännityksen lisääntyminen
- Sokeus, kuurous
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille
- Akuutti hengästyminen
- Kystanmuodostus haimassa
- Maksan verenkiertohäiriöt
- Vaikea sairaus, jonka yhteydessä iholle, suuhun, silmiin ja sukuelimiin muodostuu rakkuloita, karvoituksen lisääntyminen
- Jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavaumat

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

- Näköhermon poikkeavuus (optikusneuropatia)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Advagrafin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Käytä kaikki kovat depotkapselit 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Advagraf sisältää

Vaikuttava aine on takrolimuusi.

Jokainen Advagraf 0,5 mg kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,5 mg takrolimuusia.

Jokainen Advagraf 1 mg kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Jokainen Advagraf 3 mg kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 3 mg takrolimuusia.

Jokainen Advagraf 5 mg kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 5 mg takrolimuusia.

- Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: Hypromelloosi, etyyliiselluloosa, laktoosi, magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori: Titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), natriumlauryylisulfaatti, liivate.

Painomuste: Shellakka, lesitiini (soija), simetikoni, punainen rautaoksidi (E172), hydroksipropyyliselluloosa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Advagraf 0,5 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden vaaleankeltaiseen kansiosaan on painettu punaisella merkintä ”0.5 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 647”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 0,5 mg toimitetaan 10 kapselin läpipainopakkauksissa tai perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu kuivausainetta sisältävään suojaavaan alumiinipussiin. Pakkauskoot: 30, 50 ja 100 depotkapselia läpipainopakkauksissa ja 30x1, 50x1 ja 100x1 depotkapselia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Advagraf 1 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden valkoiseen kansiosaan on painettu punaisella merkintä ”1 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 677”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 1 mg toimitetaan 10 kapselin läpipainopakkauksissa tai perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu kuivausainetta sisältävään suojaavaan alumiinipussiin. Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 depotkapselia läpipainopakkauksissa ja 30x1, 50x1, 60x1 ja 100x1 depotkapselia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Advagraf 3 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden oranssiin kansiosaan on painettu punaisella merkintä ”3 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 637”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 3 mg toimitetaan 10 kapselin läpipainopakkauksissa tai perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu kuivausainetta sisältävään suojaavaan alumiinipussiin. Pakkauskoot: 30, 50 ja 100 depotkapselia läpipainopakkauksissa ja 30x1, 50x1 ja 100x1 depotkapselia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Advagraf 5 mg depotkapselit ovat kovia liivatekapseleita, joiden harmahtavan punaiseen kansiosaan on painettu punaisella merkintä ”5 mg” ja oranssiin runko-osaan merkintä “★ 687”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

Advagraf 5 mg toimitetaan 10 kapselin läpipainopakkauksissa tai perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, jotka on pakattu kuivausainetta sisältävään suojaavaan alumiinipussiin. Pakkauskoot: 30, 50 ja 100 depotkapselia läpipainopakkauksissa ja 30x1, 50x1 ja 100x1 depotkapselia perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin, Co. Kerry
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel.: +372 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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 04 95/96/92

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 9 8560 6000

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Biocodex SIA

Tel: +371 67 619365

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt takrolimuusia (systeemiset muodot) koskevista määräämiskäytännöistä turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Yhteisvaikutukset isavukonatsolin kanssa

Isavukonatsoli on kohtalainen CYP3A4/5-estäjä, ja samanaikainen käyttö substraattien, kuten immuunisalpaaja takrolimuusin, kanssa voi suurentaa systeemistä altistusta takrolimuusille. Isavukonatsolia käytetään liuosmuotoisena injektionesteenä invasiivisen aspergilloosin ja mukormykoosin hoitoon sellaisilla potilailla, joille amfoterisiini B ei sovi. Kahden kirjallisuustapauksen, julkaistun, terveillä aikuisilla tehdyn farmakokineettisen tutkimuksen sekä maksasiirteen saaneilla tehdyn retrospektiivisen tutkimuksen perusteella ja ottaen huomioon, että siirteiden saajat voivat olla erityisen alttiita sieni-infektioille immunosuppression vuoksi ja että isavukonatsolin käyttö tässä ryhmässä silloin kun amfoterisiini B:tä ei pidetä sopivana on todennäköistä, PRAC on sitä mieltä, että takrolimuusin valmistetietoja pitää päivittää vastaamaan tämän yhteisvaikutuksen mahdollisuutta.

Yhteisvaikutukset kobisistaatin kanssa

Kobisistaatti on selektiivinen CYP3A4-estäjä. Signaali tunnistettuun kirjallisuustapaukseen perustuvasta takrolimuusin ja kobisistaatin välisestä yhteisvaikutuksesta avattiin, minkä jälkeen Eudravigilancesta tunnistettiin neljä lisätapausta, mukaan lukien kaksi kirjallisuustapausta. Vaikka takrolimuusialtistuksen yhteydessä tunnistettujen tapausten määrä on pieni, farmakokineettinen yhteisvaikutus CYP3A4:n kautta on uskottava, ja maininta siitä on jo sisällytetty kobisistaattia sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvetoihin. Kun otetaan huomioon, että takrolimuusin terapeuttinen indeksi on kapea ja siihen liittyy toksisuutta suurina annoksina, valmistetietoja pitää päivittää vastaamaan tämän yhteisvaikutuksen mahdollisuutta.

Yhteisvaikutukset tyrosiinikinaasin inhibiittorien nilotinibin ja imatinibin kanssa

Nilotinibi on kohtalaisen voimakas CYP3A4-estäjä, ja asianmukainen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen sellaisten CYP3A4:n substraattien kohdalla, joilla on kapea terapeuttinen indeksi nilotinibihoidon aikana, mukaan lukien takrolimuusin. Imatinibi on CYP3A4:n substraatti ja saattaa estää sitä. Varovaisuutta suositellaan, kun käytetään samanaikaisesti imatinibia ja sellaisia CYP3A4:n substraatteja, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, kuten takrolimuusia. Yhden tunnistetun takrolimuusin ja nilotinibin yhteisvaikutuksen ja kahden takrolimuusin ja imatinibin yhteisvaikutustapauksen perusteella, kun otetaan huomioon biologinen uskottavuus, takrolimuusin kapea terapeuttinen indeksi ja näiden lääkevalmisteiden yhteiskäytön kliininen erityistilanne, valmistetietojen päivitystä suositellaan.

Yhteisvaikutukset ritonaviirin kanssa (osana hepatiitti C:n hoidossa käytettäviä, suoraan vaikuttavia viruslääkeyhdistelmiä)

Ritonaviiri on osa kiinteää annosyhdistelmää, jossa se on yhdistetty ombitasviiriin ja paritapreviiriin. Tätä yhdistelmää käytetään hepatiitti C:n hoitoon yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman sitä. Tässä yhdistelmässä se toimii farmakokineettisenä tehosteena, ei viruslääkkeenä. Takrolimuusin valmistetiedoissa varoitetaan mahdollisesta yhteisvaikutuksesta ritonaviirin kanssa käytössä HIV-proteasiinin estäjänä. Farmakokineettisen tutkimuksen, retrospektiivisen analyysin ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmän ja dasabuviirin valmisteyhteenvetojen sisältämien huomattavien annosmuutossuosittelujen perusteella PRAC on sitä mieltä, että ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri +/- dasabuviiri -yhdistelmän yhteisvaikutus pitää lisätä valmistetietoihin.

Yhteisvaikutukset mykofenolihapon kanssa

Ei-kliinisen tutkimuksen, farmakokineettisen tutkimuksen ja useiden muiden tutkimusten perusteella ollaan sitä mieltä, että määrättäessä takrolimuusia yhtä aikaa tietyn mykofenolihappovalmisteannoksen kanssa, altistus mykofenolihapolle on suurempi, kun samanaikaisesti käytetään takrolimuusia kuin jos samanaikaisesti käytettäisiin siklosporiinia, sillä siklosporiini häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa ja takrolimuusi ei. Valmistetietojen täydentämistä suositellaan lääkärin tiedottamiseksi tilanteesta, jossa siklosporiini korvataan takrolimuusilla ja samanaikaisesti käytetään mykofenolihappoa.

Optikusneuropatia

Tunnistetun tapausarjan perusteella, jossa kuvattiin potilaita, joilla oli molemminpuolinen optikusneuropatia takrolimuusiestolääkityksen yhteydessä, myyntiluvan haltijoita pyydettiin toimittamaan kumulatiivinen katsaus mahdollisesta yhteydestä optikusneuropatiaan. Käytävissä oleva todistusaineisto tukee syyuhdetta takrolimuusin ja optikusneuropatian välillä, minkä vuoksi valmistetietojen päivitys on tarpeen. Tämä perustuu tapauksiin, joissa on osoitettu vaikutuksen katoaminen, kun valmisteen käyttö lopetettiin, sekä uskottavaan ajalliseen suhteeseen.

Tromboottinen mikroangiopatia

Swissmedicille raportoidun tapauksen, munuaissiirteen saajaa koskevan julkaistun kirjallisuustapauksen, 14 potilasta koskevan retrospektiivisen analyysin ja järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella ollaan sitä mieltä, että on olemassa näyttöä takrolimuusin aikaansaamasta, myrkyä kautta välittyvästä tromboottisesta mikroangiopatiasta (TMA) normaalin ADAMTS13-aktiivisuuden yhteydessä. Tämän vuoksi valmistetietoja päivitetään lääkärin tiedottamiseksi siitä, että takrolimuusi voi aiheuttaa tromboottista mikroangiopatiaa normaalin ADAM-TS-aktiivisuuden yhteydessä.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Takrolimuusia (systemiset muodot) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että takrolimuusia sisältävien lääkevalmisteiden (systemiset muodot) hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.