

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Modigraf 0,2 mg rakeet oraalisuspensiota varten

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Modigraf 0,2 mg rakeet oraalisuspensiota varten

Jokainen annospussi sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,2 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen annospussi sisältää 94,7 mg laktoosia.

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten

Jokainen annospussi sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen annospussi sisältää 473 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Valkoiset rakeet.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen munuais-, maksa- tai sydänsiirteen saaneilla aikuisilla ja lapsilla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen siirteen hyljinnän hoito aikuisilla ja lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Modigraf-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.

Kahden ensimmäisen viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen suositellaan huolellista ja tiheää takrolimuusijäännöspitoisuuksien mittausta, jotta voidaan varmistua riittävästä altistuksesta vaikuttavalle aineelle välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, saattaa kestää

useita päiviä Modigraf-annoksen muuttamisen jälkeen ennen kuin vakaa tila saavutetaan (ks. alla Lääkkeen pitoisuuden monitorointi ja kohta 5.2).

Modigraf-valmistetta ei pidä vaihtaa hitaasti lääkeainetta vapauttavaan kapseliin (Advagraf), sillä kliinisesti merkityksellistä eroa hyväksikäytettävyydessä kahden lääkemuodon välillä ei voida poissulkea. Yleisesti ottaen epähuomioissa, tahattomasti tai ilman valvontaa tehty vaihtaminen välittömästi tai hitaasti lääkeainetta vapauttavasta takrolimuusilääkemuodosta toiseen 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.

Munuaissiirteen hyljinnän ehkäisy

Aikuiset

Oraalinen Modigraf-hoito aloitetaan antamalla 0,20–0,30 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääkettä annetaan laskimoon 0,05–0,10 mg/kg/vrk (käyttäen Prograf 5 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten) jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Pediatriset potilaat

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin). Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, alkuannoksena annetaan laskimoon 0,075–0,100 mg/kg/vrk (käyttäen Prograf 5 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten) jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen aikuisilla ja lapsilla

Siirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen takrolimuusiin perustuvaan kaksoishoitoon. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Maksasiirteen hyljinnän ehkäisy

Aikuiset

Oraalinen Modigraf-hoito aloitetaan antamalla 0,10–0,20 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääkettä annetaan laskimoon 0,01–0,05 mg/kg/vrk (käyttäen Prograf 5 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten) jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Pediatriset potilaat

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin). Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, alkuannoksena annetaan laskimoon 0,05 mg/kg/vrk (käyttäen Prograf 5 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten) jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen aikuisilla ja lapsilla

Siirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen takrolimuusihoitoon ainoana lääkkeenä. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Sydänsiirännäisen hylkimisreaktion esto

Aikuiset

Modigraf-valmistetta voidaan käyttää vasta-ainevalmisteen kanssa, jolloin Modigraf-hoito voidaan aloittaa myöhemmin. Potilaille, joiden kliininen tila on vakaa, Modigraf-valmistetta voidaan antaa ilman vasta-aineita.

Vasta-ainevalmisteiden annon jälkeen aloitetaan oraalinen Modigraf-hoito; aloitusannos on 0,075 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen annostelu aloitetaan 5 päivän kuluessa leikkauksesta heti, kun potilaan kliininen tila on vakiintunut. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostusta, lääkettä annetaan laskimoon 0,01-0,02 mg/kg/vrk (käyttäen Prograf infuusiokonsentraattia, liuosta varten) jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

Vaihtoehtoisesti on annettu takrolimuusia oraalisesti 12 tunnin ajan siirtoleikkauksen jälkeen. Tätä hoitotapaa sovellettiin potilaisiin, joilla ei ollut elimellistä toimintahäiriötä (esim. munuaisten toimintahäiriötä). Tällöin takrolimuusin oraalinen aloitusannos 2- 4 mg/vrk yhdistettiin mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin tai sirolimuusiin ja kortikosteroideihin.

Pediatriset potilaat

Takrolimuusia on käytetty sekä vasta-ainevalmisteiden kanssa että niitä ilman sydänsiirännäisen saaneilla lapsipotilailla.

Jos vasta-ainevalmisteita ei ole annettu ja takrolimuusihoido aloitetaan suonensisäisellä annostuksella; suositeltu aloitusannos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk (käyttäen Prograf 5 mg/ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten) jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Kokoveren takrolimuusipitoisuuden tavoitearvo on 15–25 nanogrammaa/ml. Oraalinen hoito aloitetaan heti kun se on kliinisesti mahdollista. Oraalisen hoidon ensimmäinen annos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se annetaan 8–12 tuntia suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos vasta-ainevalmisteita on annettu ja Modigraf-hoito aloitetaan suun kautta, suositeltu aloitusannos on 0,10-0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin).

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen aikuisilla ja lapsilla

Siirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannoksia yleensä pienennetään. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Vaihto Prograf-takrolimuusimuodosta Modigrafiin

Terveillä potilailla systeeminen altistus takrolimuusille (AUC) oli Modigrafia käytettäessä n. 18 % korkeampi kuin Prograf-kapseleilla kerta-annoksia käytettäessä. Turvallisuutta koskevaa tietoa ei ole käytöstä kriittisesti sairailta potilailla sen jälkeen, kun on väliaikaisesti vaihdettu Prografista tai Advagrafista Modigraf-rakeisiin.

Allogeenisen siirteen saaneiden, kliinisesti vakaiden potilaiden, jotka ovat käyttäneet Modigraf-rakeita ja joiden lääkitys vaihdetaan Prograf-kapseleihin, kokonaisvuorokausiannoksen on oltava suhteessa 1:1 (mg:mg). Jos yhtä suuret annokset eivät ole mahdollisia, Prografin päivittäinen kokonaisannos tulee pyörittää ylöspäin lähimpään mahdolliseen annokseen siten, että suurempi annos otetaan aamulla ja pienempi illalla.

Samoin siirryttäessä Prograf-kapseleista Modigraf-rakeisiin Modigraf-kokonaisvuorokausiannoksen tulisi mielellään olla yhtä suuri kuin Prograf-kokonaisvuorokausiannoksen. Jos yhtä suuriin annoksiin perustuva vaihto ei ole mahdollinen, Modigrafin päivittäinen kokonaisannos tulee pyörittää alaspäin sellaiseen lähimpään kokonaisvuorokausiannokseen, joka on mahdollinen 0,2 mg ja 1 mg annospusseilla. Modigraf-rakeiden kokonaisvuorokausiannos tulee antaa kahtena yhtäsuurena annoksena. Jos yhtä suuret annokset eivät ole mahdollisia, suurempi annos tulee ottaa aamulla ja pienempi illalla. Modigraf-annospussit tulee käyttää kokonaan.

Esimerkki: Prograf-kapseleiden kokonaisvuorokausiannos otettuna 1 mg aamulla ja 0,5 mg illalla. Modigraf-kokonaisvuorokausiannos on 1,4 mg jaettuna siten, että 0,8 mg otetaan aamulla ja 0,6 mg illalla.

Takrolimuusin jäännöspitoisuuksia on mitattava ennen vaihtoa sekä viikon ajan sen jälkeen. Tarvittaessa on muutettava annosta saman systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi.

Siirtyminen siklosporiinihoidosta takrolimuusihoidoon

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. Takrolimuusihoido 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 haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), Modigraf-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Allograftisiirteen hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen – aikuiset ja lapset

Kun siirrytään muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä kahdesti vuorokaudessa otettavaan Modigrafiin, hoito tulee aloittaa suositellulla oraalisella aloitusannoksella siirteen hyljinnän ehkäisemiseksi.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito sydämensiirron jälkeen – aikuiset ja lapset

Aikuisilla Modigraf-hoitoon siirtyvillä potilailla oraalinen aloitusannos 0,15 mg/kg/vrk tulee antaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin).

Takrolimuusiin vaihtavilla lapsilla oraalinen aloitusannos 0,20–0,30 mg/kg/vrk tulee antaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin).

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito muiden allogeenisten elinsiirtojen jälkeen

Keuhko-, haima- ja ohutsuolisiirrännäisiin liittyvät annossuositukset perustuvat rajallisiin, Prograf-valmisteen prospektiivisistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. 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 seuranta.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Julkaistussa kirjallisuudessa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{12}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-12}) välinen suhde on kahdella lääkemuodolla, Modigraf-rakeilla ja Prograf-kapseleilla, samanlainen.

Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia veressä tulee tarkkailla siirtoleikkauksen jälkeisenä aikana.

Takrolimuusin vähimmäispitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia Modigraf-rakeiden annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Vähimmäispitoisuuksia on suositeltavaa mitata usein kahden ensimmäisen viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen ja jaksottaisesti ylläpitohoidon aikana. Vähimmäispitoisuuksia tulisi mitata vähintään kahdesti viikossa heti siirtoleikkauksen jälkeen ja tämän jälkeen jaksottaisesti ylläpitohoidon aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia tulee seurata tarkasti myös toksisuuden tai akuutin hylkimisreaktion kliinisten merkkien varalta siirryttäessä Modigraf-rakeista Prograf-kapseleiden käyttöön, annosmuutosten tai immunosuppressiivisen hoidon muutosten jälkeen tai käytettäessä samanaikaisesti lääkaineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Veren lääkepitoisuuksien seurantatiheydestä päätetään kliinisen tarpeen mukaan. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, haluttu vakaa tila saatetaan saavuttaa vasta useita päiviä Modigraf-annosmuutosten jälkeen (ks. kohta 5.2).

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

Erityisryhmät:

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2), annoksen muuttaminen ei 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

Yleensä lapset tarvitsevat 1,5–2 kertaa suurempia annoksia kuin aikuiset saavuttaakseen samat pitoisuudet.

Antotapa

Takrolimuusihoito aloitetaan yleensä suun kautta otettavalla lääkityksellä. Tarvittaessa takrolimuusin käyttö voidaan aloittaa antamalla Modigraf-rakeita liuotettuna veteen, nenä-mahaletkun kautta.

On suositeltavaa, että Modigraf-kokonaisvuorokausiannos otetaan jaettuna 2 annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin).

Modigraf-rakeet pitää yleensä ottaa tyhjään vatsaan tai viimeistään tunti ennen ateriala tai 2–3 tuntia aterian jälkeen, maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2).

Tarvittava annos lasketaan potilaan painon perusteella, käyttäen pienintä mahdollista annospussimäärää. Suspension aikaansaamiseksi (enintään 50 ml, riippuen painosta) tulee käyttää 2 ml (huoneenlämpöistä) vettä kupissa yhtä takrolimuusimilligrammaa kohden. PVC:tä sisältäviä materiaaleja ei saa käyttää (ks. kohta 6.2). Rakeet lisätään veteen ja sekoitetaan. Annospussien tyhjentämiseen ei suositella käytettäväksi mitään nesteitä tai työvälineitä. Suspensio voidaan vetää ruiskuun tai potilas voi niellä sen sellaisenaan. Tämän jälkeen kuppi huuhdellaan samalla määrällä vettä, ja huuhteluvesi juodaan. Suspensio tulee ottaa heti valmistamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille makrolideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Turvallisuutta koskevaa tietoa ei ole käytöstä kriittisesti sairailta potilailla sen jälkeen, kun on väliaikaisesti vaihdettu Prografista tai Advagrafista Modigraf-rakeisiin.

Modigraf-valmistetta ei pidä vaihtaa Advagrafiin, sillä kliinisesti merkityksellistä eroa hyväksikäytettävyydessä kahden lääkemuodon välillä ei voida poissulkea. Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi

vapautuvien tai 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).

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

Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

CYP3A4:n estäjiä tai induktoreja saa antaa samanaikaisesti takrolimuusin kanssa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin suostumuksella, koska lääkeyhdistelmän mahdolliset yhteisvaikutukset voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten hyljintää tai toksisuutta (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa veren takrolimuusipitoisuuksia ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten nefrotoksisuutta, neurotoksisuutta ja QT-ajan pidentymistä. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ritonaviirin, kobisistaatin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, telitromysiinin, klaritromysiinin tai josamysiinin) samanaikaista käyttöä takrolimuusin kanssa suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä) elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana. Myös potilaan munuaistoimintaa, EKG:tä (mukaan lukien QT-aika) ja kliinistä tilaa on seurattava tiiviisti. Annoksen säätäminen on tehtävä potilaan yksilöllisen tilanteen perusteella. Hoidon aloitusvaiheessa annosta voi olla tarpeen pienentää välittömästi (ks. kohta 4.5).

Myös CYP3A4:n estäjien käytön lopettaminen vaatii tiivistä seurantaa ja elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvontaa, sillä se voi vaikuttaa takrolimuusin metaboloitumisnopeuteen, jolloin veren takrolimuusipitoisuudet voivat jäädä subterapeuttisiksi.

CYP3A4:n induktorit

CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia ja mahdollisesti suurentaa siirteen hyljinnän riskiä. Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiinin, fenytoiinin tai karbamatsepiinin) samanaikaista käyttöä takrolimuusin kanssa suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä) elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana. Myös siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti (ks. kohta 4.5).

Myös CYP3A4:n induktorien käytön lopettaminen vaatii tiivistä seurantaa ja elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvontaa, sillä se voi vaikuttaa takrolimuusin metaboloitumisnopeuteen ja nostaa takrolimuusin pitoisuuden veressä supratherapeuttille tasolle.

P-glykoproteiini

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia samanaikaisesti P-glykoproteiinia estävien lääkkeiden kanssa, koska takrolimuusin pitoisuus saattaa suurentua. Kokoveren takrolimuusipitoisuutta ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Takrolimuusiannosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

Rohdosvalmisteet

Veren takrolimuusipitoisuuden ja terapeuttiseen tehon laskuun johtavan tai veren takrolimuusipitoisuuden nousuun ja takrolimuusitoksisuuden riskiin johtavan interaktioriskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai muita rohdoksia sisältävien rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää Modigraf-käytön aikana (ks. kohta 4.5).

Muut yhteisvaikutukset

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 neurotoksisten lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa munuaistoksisten tai neurotoksisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Rokotukset

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

Munuaistoksisuus

Takrolimuusi voi heikentää munuaisten toimintaa elinsiirteen saaneilla potilailla. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ilman aktiivista hoitoa voi kehittyä krooniseksi munuaisten vajaatoiminnaksi. Munuaisten vajaatoimintapotilaita on seurattava tiiviisti, sillä takrolimuusin annostusta voidaan joutua pienentämään. Munuaistoksisuuden riski voi suurentua, jos takrolimuusia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden käyttöön liittyy munuaistoksisuutta (ks. kohta 4.5). Takrolimuusin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä ja munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti, ja annostuksen pienentämistä on harkittava, jos munuaistoksisuutta ilmenee.

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. 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, erityisesti nuoria lapsia ja 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 Modigraf-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 Modigraf-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 vaateetusta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkkeellä, Modigraf mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektiioihin, mukaan lukien opportunisti-infektioihin (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot), kuten CMV-infektio, 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, kuten siirteen hylkimisreaktioon, jotka lääkärien 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 kliinisiä 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. magneettikuvas). 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 vaihtoehtoista 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.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA) (mukaan lukien hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) ja tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP))

TMA:n, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP) ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS), joka joskus johtaa munuaisten vajaatoimintaan tai kuolemaan, diagnoosia on harkittava potilailla, joilla esiintyy hemolyyttistä anemiaa, trombosytopeniaa, väsymystä, vaihtelevia neurologisia oireita, munuaisten vajaatoimintaa ja kuumetta. Jos TMA diagnosoidaan, tarvitaan pikaista hoitoa, ja hoitavan lääkärin tulisi harkita takrolimuusin lopettamista.

Takrolimuusin ja rapamysiinin nisäkäskehän (mTOR) estäjän (esim. sirolimuusin, everolimuusin) samanaikainen anto voi lisätä tromboottisen mikroangiopatian riskiä (mukaan lukien hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä ja tromboottinen trombosytopeninen purppura).

Puhdas punasoluaplasia

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

Erityisryhmät

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

Modigraf-rakeet sisältävät laktoosia, joten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

Elimistössä esiintyvä takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4:n välityksellä. Näyttöä on myös gastrointestinaalisesta metaboliasta, joka tapahtuu suoliston seinämässä olevan CYP3A4:n välityksellä. Sellaisten lääkevalmisteiden tai rohdosten, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4-isoentsyymiä, samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja täten suurentaa tai pienentää takrolimuusin pitoisuutta veressä. Myös tällaisten valmisteiden tai rohdosvalmisteiden käytön lopettaminen voi vaikuttaa takrolimuusin metaboloitumisnopeuteen ja siten sen pitoisuuteen veressä.

Farmakokineettisten tutkimusten mukaan veren takrolimuusipitoisuuksien nousu CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä johtuu pääasiassa takrolimuusin oraalisen biologisen hyötöosuuden suurenemisesta maha-suolikanavassa tapahtuvan metaboloitumisen estyessä. Vaikutus maksapuhdistumaan on vähäisempi.

Jos CYP3A4:n metaboliaa mahdollisesti muuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin on erittäin suositeltavaa seurata tarkasti takrolimuusin pitoisuutta veressä samoin kuin siirteen toimintaa, QT-ajan pidentymistä (EKG:n avulla), munuaisten toimintaa ja muita sivuvaikutuksia (myös neurotoksisuutta) ja säättää annosta tai keskeyttää valmisteen käyttö siten että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Potilaita on seurattava tiiviisti myös käytettäessä takrolimuusia samanaikaisesti useiden CYP3A4-entsyymiin vaikuttavien aineiden kanssa, sillä tämä saattaa voimistaa tai estää takrolimuusialtistukseen kohdistuvia vaikutuksia.

Takrolimuusiin vaikuttavat lääkevalmisteet on lueteltu seuraavassa taulukossa. Lääkkeiden yhteisvaikutuksista annettujen esimerkkien ei ole tarkoitus olla täydellisiä tai tyhjentyviä, ja siksi metaboliareittiä, yhteisvaikutusreittejä, mahdollisia riskejä ja yhteiskäyttöön liittyviä spesifisiä toimia koskevat tiedot on tarkistettava kaikkien takrolimuusin kanssa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmistetiedoista.

Takrolimuusiin vaikuttavat lääkevalmisteet

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Greippi tai greippimehu	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä [ks. kohta 4.4].	Greipin tai greippimehun nauttimista tulee välttää.
Siklosporiini	Voi suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä. Myös synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia voi esiintyä.	Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikaista käyttöä tulee välttää [ks. kohta 4.4].

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Valmisteet, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia: aminoglykosidit, gyraasinestäjät, vankomysiini, sulfametoksatsoli + trimetopriimi, NSAID-lääkkeet, gansikloviiri, asikloviiri, amfoterisiini B, ibuprofeeni, sidofoviiri, foskarneetti	Voivat voimistaa takrolimuusin nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia.	Takrolimuusin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, munuaistoimintaa ja muita haittavaikutuksia on seurattava ja takrolimuusiannosta muutettava tarvittaessa.
Voimakkaat CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. telitromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini, josamysiini), HIV-proteasainestäjät (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), HCV-proteasainestäjät (esim. telapreviiri, bosepreviiri, sekä ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviiria), nefatsodoni, farmakokineettinen tehoste kobisistaatti, sekä kinaasainestäjät idelalisibi ja seritinibi. Voimakkaita yhteisvaikutuksia on todettu myös makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. nefrotoksisuuden, neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä, mikä vaatii tiivistä seurantaa [ks. kohta 4.4]. Takrolimuusipitoisuuksien nopeaa ja voimakasta nousua voi esiintyä jo 1–3 vuorokauden kuluttua yhteiskäytöstä takrolimuusiannoksen välittömästi pienentämisestä huolimatta. Kokonaisaltistus takrolimuusille voi suurentua > 5-kertaiseksi. Ritonaviiriyhdistelmiä käytettäessä altistus takrolimuusille voi suurentua > 50-kertaiseksi. Takrolimuusiannoksen pienentäminen voi olla tarpeen lähes kaikille potilaille, ja takrolimuusihoiton tilapäinen keskeyttäminen voi myös olla tarpeen. Veren takrolimuusipitoisuuksiin kohdistuva vaikutus voi säilyä useita päiviä yhteiskäytön päätyttyä.	Samanaikaista käyttöä suositellaan välttämään. Jos voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on välttämätöntä, on harkittava takrolimuusiannoksen jättämistä väliin voimakkaan CYP3A4:n estäjän käytön aloituspäivänä. Takrolimuusihoito aloitetaan uudelleen seuraavana päivänä veren takrolimuusipitoisuuteen perustuvalla pienemmällä annoksella. Takrolimuusiannoksen ja/tai annosvälin muutokset on toteutettava yksilöllisesti, ja niitä on tarvittaessa säädettävä takrolimuusin minimipitoisuuksien perusteella. Minimipitoisuudet on tarkistettava hoidon aloitusvaiheessa, niitä on seurattava hoidon aikana (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua) ja ne on tarkistettava uudelleen CYP3A4-estäjähoiton päätyttyä. Hoidon päättymisen jälkeen sopiva takrolimuusiannos ja annosväli on määritettävä veren takrolimuusipitoisuuksien perusteella. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Kohtalaiset tai heikot CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, isavukonatsoli,	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava usein (ensimmäisen kerran

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<p>klotrimatsoli, mikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. atsitromysiini), kalsiuminestäjät (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi, verapamiili), amiodaroni, danatsoli, etinyyliestradioli, lansopratsoli, omepratsoli, hepatiitti C -lääkkeet elbasviiri/gratsopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri, CMV-lääke letermoviiri ja tyrosiinikinaasin estäjät nilotinibi, kritsotinibi, imatinibi ja (kiinalaisessa lääketieteessä käytetyt) rohdosvalmisteet, jotka sisältävät <i>Schisandra sphenanthera</i> -uutetta</p>	<p>neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä [ks. kohta 4.4]. Takrolimuusipitoisuuksien nopeaa nousua voi esiintyä.</p>	<p>muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä). Takrolimuusiannosta on pienennettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.</p>
<p><i>In vitro</i> seuraavien aineiden on osoitettu mahdollisesti estävän takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytioini, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni</p>	<p>Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä [ks. kohta 4.4].</p>	<p>Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta pienennettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.</p>
<p>Voimakkaat CYP3A4:n induktorit: rifampisiini, fenytoiini karbamatsepiini, apalutamidi, entsalutamidi, mitotaani ja mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä [ks. kohta 4.4]. Veren takrolimuusipitoisuuksiin kohdistuva maksimi vaikutus voidaan saavuttaa 1–2 viikossa yhteiskäytön jälkeen. Vaikutus saattaa säilyä 1–2 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.</p>	<p>Samanaikaista käyttöä suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, takrolimuusiannoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Takrolimuusiannoksen muutokset on toteutettava yksilöllisesti, ja annosta on tarvittaessa säädettävä takrolimuusin minimipitoisuuksien perusteella. Minimipitoisuudet on tarkistettava hoidon aloitusvaiheessa, niitä on seurattava usein hoidon aikana (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua) ja ne on tarkistettava uudelleen CYP3A4-induktorihoidon päätyttyä. Kun CYP3A4:n induktorin käyttö on päättynyt,</p>

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
		takrolimuusiannosta on ehkä säädettävä vähitellen. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Kohtalaiset CYP3A4:n induktorit: metamitsoli, fenobarbitaali, isoniatsidi, rifabutiini, efavirentsi, etraviriini, nevirapiini; heikot CYP3A4:n induktorit: flukloksasilliini	Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä [ks. kohta 4.4].	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Kaspofungiini	Voi pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei ole vahvistettu.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Kannabidioli (P-gp-estäjä)	Takrolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksista, joissa veren takrolimuusipitoisuus suurenee. Tämä saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin estymisestä, mikä johtaa takrolimuusin biologisen hyötyosuuden kasvuun.	Takrolimuusia ja kannabidiolia on annettava varoen, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia ja säädä tarvittaessa takrolimuusiannosta [ks. kohdat 4.2 ja 4.4].
Valmisteet, joilla tiedetään olevan suuri affiniteetti plasman proteiineihin, esim: steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID), suun kautta otettavat antikoagulantit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet	Takrolimuusi sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin. Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden sellaisten aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri affiniteetti plasman proteiineihin, on otettava huomioon.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2].
Prokineettiset aineet: metoklopramidi, simetidiini ja magnesiumalumiinihydroksidi	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta pienennettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Kortikosteroidit ylläpitoannoksina	Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
	suurentaa hyljinnän riskiä [ks. kohta 4.4].	takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Prednisoloni tai metyyli prednisoloni suurina annoksina	Akuutin hyljinnän hoitoon annettuna voivat vaikuttaa veren takrolimuusipitoisuuksiin (suurentavasti tai pienentävästi).	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa.
Suoraan vaikuttavat viruslääkkeet (DAA)	Voivat vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan maksan toiminnassa DAA-hoidon aikana tapahtuvien, hepatiittiviruksen poistumiseen liittyvien muutosten kautta. Veren takrolimuusipitoisuuksien laskua voi esiintyä. Joidenkin DAA-lääkkeiden CYP3A4-estovaikutus voi kuitenkin kumota tämän vaikutuksen tai suurentaa veren takrolimuusipitoisuuksia.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi.

Takrolimuusin ja rapamysiinin nisäkäsikohteen (mTOR) estäjän (esim. sirolimuusin, everolimuusin) samanaikainen anto voi lisätä tromboottisen mikroangiopatian riskiä (mukaan lukien hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä ja tromboottinen trombosytopeeninen purppura) (ks. kohta 4.4).

Koska takrolimuusihoitoon saattaa liittyä hyperkalemiaa tai aikaisempi hyperkalemia saattaa voimistua, kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) on syytä välttää (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on noudatettava, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti muiden seerumin kaliumpitoisuutta nostavien aineiden, kuten trimetopriimin ja kotrimoksatsolin (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) kanssa, sillä trimetopriimin tiedetään toimivan kaliumia säästävänä diureettina kuten amiloridi. Seerumin kaliumin tarkkaa seuranta suositellaan.

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 raskauden-ehkäisy 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 fenatsonin 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.

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoidon 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 lisää raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkkeitä enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittatapahtumien varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (< 37 viikkoa) (ilmaantuvuus 66 synnytystä 123 synnytyksestä ts. 53,7 %; aineistosta kävi kuitenkin ilmi, että valtaosa vastasyntyneistä oli normaaliapainoisia 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). Takrolimuusi vaikutti urosrottien fertiiliteettiin (ks. kohta 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Takrolimuusilla todettiin urosrottien fertiiliteettiin haitallista vaikutusta, joka ilmeni vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena (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 (Modigraf) vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Luettelo haittavaikutuksista

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 lääkkeiden kohdalla, myös takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut riski saada jokin infektio (virus-, bakteri-, sieni- tai

alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

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

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)

Immunosuppressiivisia lääkkeitä 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, trombosytopenia, leukopenia, poikkeavat tulokset punasoluanalyseissä, leukosytoosi

melko harvinainen: koagulopatiat, pansytopenia, neutropenia, poikkeavat tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä, tromboottinen mikroangiopatia

harvinainen: tromboottinen trombosytopeninen purppura, hypoprotrombinemia

tuntematon: puhdas punasoluplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, kuumeinen neutropenia

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

tuntematon: posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

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:	tromboembooliset ja iskeemiset tapahtumat, hypotensiiviset verenkiertohäiriöt, verenvuoto, ääreisverenkiertohäiriöt
melko harvinainen:	alaraajojen syvä laskimotukos, sokki, infarkti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

hyvin yleinen:	ripuli, pahoinvointi
yleinen:	ruoansulatuskanavan oireet, oksentelu, maha-suolikanavan vaivat ja vatsakipu, maha-suolikanavan tulehdukset, maha-suolikanavan verenvuoto, ulseraatio ja perforaatio, askites, suutulehdus ja suun haavaumat, ummetus, dyspeptiset oireet, ilmavaivat, pöhöttyminen ja turvotus, löysät ulosteet
melko harvinainen:	akuutti ja krooninen pankreatiitti, suolilama (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 kudος

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, tubulusnefroosi, 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: epänormaalit tulokset maksan toimintaa mittaavissa kokeissa

yleinen: veren AFOS-arvon nousu, painon nousu

harvinainen: amylaasipitoisuuden nousu, EKG-muutokset, sykemuutokset, painon lasku, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen

hyvin harvinainen: muutokset sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen

Vammat ja myrkytykset

yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt

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 supratherapeutisiin annoksiin. Oireyhtymä voi reagoida takrolimuusiannoksen pienentämiseen. Joissakin tapauksissa oli välttämätöntä vaihtaa toisenlaiseen immunosuppressioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

Takrolimuusin suuren molekyyli­painon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään 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 ja farmakodynaamiset vaikutukset

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 lymfokiinigeenien 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.

Kahdesti vuorokaudessa otettavan takrolimuusin kliininen teho ja turvallisuus muiden elinten primaarisiiirroissa

Prospektiivisissa julkaistuissa tutkimuksissa oraalista takrolimuusia (Prograf-kapseleina otettuna) 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 ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenvedo laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta 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 bronkioliitin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 %.

Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 66 potilasta 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 tavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 10–20 nanogrammaa/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 ($n = 2$) ($p = 0,02$).

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 nanogrammaa/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %. Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsiirrosta.

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

Haimansiirto

Monikeskustutkimuksessa tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia ($n = 103$) tai siklosporiinia ($n = 102$). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen

annosta säädettiin niin, että vähimmäistavoitteeksi asetettu pitoisuus 8–15 nanogrammaa/ml saavutettiin 5. päivään mennessä ja 5–10 nanogrammaa/ml 6. kuukauden jälkeen. Haimasiirteen jälkeinen eloonjääminen yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä ($p < 0,0005$). Munuaissiirteen jälkeinen eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoidon, mutta vain 6 takrolimuusihoidon saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa.

Ohutsuolensiiro

Oraalisen takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiiroon jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiro, 75:llä maksa-ohutsuolensiiro ja 25:llä monielinsiiro) aktuaarialinen 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. Ohutsuolensiiroon tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistavat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset vähimmäistavoitteeksi asetetun pitoisuuden ollessa 10–15 nanogrammaa/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.

Modigraf-rakeet ovat välittömästi lääkeainetta vapauttava takrolimuusimuoto, joka on tarkoitettu annosteltavaksi kahdesti vuorokaudessa. Modigraf-rakeiden oraalisen annostelun jälkeen takrolimuusin huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan suunnilleen 2–2,5 tunnissa.

Takrolimuusin imeytyminen vaihtelee. Tulokset bioekvivalenssitutkimuksesta, jossa käytettiin kerta-annosta terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla, osoittivat, että Modigraf-rakeiden hyötyosuus oli noin 20 % parempi kuin Prograf-kapseleiden. Takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus (tutkittu Prograf-kapselimuodolla) on 20–25 % (yksilöllinen vaihteluväli aikuisilla 6–43 %, munuaissiirteen saaneilla lapsilla 3–77 %). Takrolimuusin oraalinen biologinen hyötyosuus laskee otettaessa valmiste aterian jälkeen.

Sappineste ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen, ja tästä syystä hoito Modigraf-rakeilla voidaan aloittaa oralisesti.

Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti pitkän ajan kuluessa ja imeytymisprofiili on silloin suhteellisen laakea.

Takrolimuusin imeytyminen on nopeinta ja suurinta paasto-olosuhteissa. Takrolimuusi imeytyy hitaammin ja pienemmässä määrin, kun sitä annetaan aterian yhteydessä; suurin vaikutus on runsasrasvaisella aterialla. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävällä aterialla on vähemmän vaikutusta.

Maksansiirtopotilailla, joiden siirronjälkeinen tila oli vakaa, takrolimuusin oraalinen hyötyosuus pieneni, kun sitä annettiin rasvapitoisuudeltaan (34 % kaloreista) kohtalaisen aterian jälkeen. AUC-arvon ja C_{max} -arvon pieneneminen (27 % ja 50 %) ja T_{max} -arvon piteneminen (173 %) kokoveressä olivat selviä.

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

Modigraf-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 verenkierron 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 (CYP3A4) ja sytokromi P450 3A5:n (CYP3A5) 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 systeemisessä verenkierrossa. 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. Aikuisilla maksansiirtopotilailla puoliintumisaikan keskiarvo kokoveressä oli 11,7 tuntia ja maksasiirteeseen saaneilla lapsipotilailla 12,4 tuntia, kun taas aikuisilla munuaisensiirtopotilailla vastaava luku oli 15,6 tuntia. Suurentuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla havaittuun lyhyempään puoliintumisaikaan.

Kun ¹⁴C-leimattua takrolimuusista 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.

Tiedot lapsista

Maksasiirteeseen saaneilla lapsilla takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus (tutkittu Modigraf-rakeilla) on 26 % ± 23 % (yksilöllinen vaihteluväli maksasiirteeseen saaneilla lapsilla 4–80 %). Tietoa Modigrafin oraalista biologisesta hyötyosuudesta muissa indikaatioissa ei ole saatavilla.

Oraalisen annostelun jälkeen (0,30 mg/kg/vrk) takrolimuusin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin maksasiirteeseen saaneilla lapsilla 3 päivän kuluessa suurimmalla osalla potilaista.

Maksasiirteeseen saaneilla lapsilla on todettu kokonaispuhdistuma $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg ja munuaissiirteeseen saaneilla $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. Lapsilla tehdyissä rajoitetuissa kliinisissä tutkimuksissa todettiin suuria iästä johtuvia eroja kokonaispuhdistumassa ja puoliintumisaikassa erityisesti pienillä lapsilla.

Siirännäisen saaneilla lapsilla puoliintumisaika on keskimäärin 12 tuntia.

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 takrolimuusista laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1–1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QT-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet olivat yli 150 nanogrammaa/ml, mikä on yli 6 kertaa suurempi kuin Modigrafilla 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

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi (E464)
Kroskarmelloosinatrium (E468)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n (polyvinyylidikloridin) kanssa. Suspension valmistamiseen tai antamiseen käytettävät materiaalit, esim. juoma-astiat, kupit tai letkut, eivät saa sisältää PVC:tä.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Suspensio tulee nauttia välittömästi valmistamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Annospussi, jossa polyetylenitereftalaatti- (PET), alumiini- (Al) ja polyetyleenikerros (PE).

Pakkauskoko: kotelo, jossa 50 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Takrolimuusin immunosuppressiivisten vaikutusten vuoksi injektoitavaksi tarkoitettujen, jauhe- tai raemuotoisten takrolimuusivalmisteiden hengittämistä tai pääsyä kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa tulee välttää valmistelun aikana. Jos näin kuitenkin käy, iho tulee pestä ja silmä(t) huuhdella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Modigraf 0,2 mg rakeet oraalisuspensiota varten
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten
EU/1/09/523/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15/05/2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17/02/2014

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, V93FC86
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 verkkoportalissa.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisesti 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Modigraf 0,2 mg rakeet oraalisuspensiota varten
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annospussi sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,2 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 annospussia sisältäen rakeet oraalisuspensiota varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Liuota rakeet veteen.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Suspensio tulee nauttia välittömästi valmistamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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/1/09/523/001

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

modigraf 0,2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN FOLIO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Modigraf 0,2 mg rakeet oraalisuspensiota varten
takrolimuusi
suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annospussi sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 annospussia sisältäen rakeet oraalisuspensiota varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Liuota rakeet veteen.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Suspensio tulee nauttia välittömästi valmistamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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/1/09/523/002

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

modigraf 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIN FOLIO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten
takrolimuusi
suun kautta

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Modigraf 0,2 mg rakeet oraalisuspensiota varten

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten

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 Modigraf on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Modigrafia
3. Miten Modigrafia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Modigrafin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Modigraf on ja mihin sitä käytetään

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

Sinulle voidaan määrätä Modigrafia myös maksan-, munuaisen- tai sydämensiirteen tai muun elinsiirteen hyljinnän hoitoon tai silloin, kun aiemmin saamallasi hoidolla ei ole pystytty hallitsemaan immuunivastetta siirtoleikkauksen jälkeen.

Modigrafia käytetään aikuisille ja lapsille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Modigrafia

Älä ota Modigrafia

- jos olet allerginen takrolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen sirolimuusille (toinen lääkeaine, jota käytetään estämään siirännäisesi hylkimistä) tai makrolideihin kuuluville antibiooteille (esim. erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Modigrafia

- 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 aktiviteetissa (tätä kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi)
- jos sinulla on tai on ollut pienten verisuonten vaurioita, joita kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi / tromboottiseksi trombositopeniseksi purppuraksi / hemolyyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu kuumetta, mustelmia ihon alla (jotka voivat näkyä punaisina pisteinä), selittämätöntä väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta, virtsanerityksen

vähennemistä, näön heikkenemistä ja kouristuksia (ks. kohta 4). Kun takrolimuusia otetaan yhdessä sirolimuusin tai everolimuusin kanssa, näiden oireiden kehittymisen riski voi kasvaa.

Rohdosvalmisteiden, kuten mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) tai muiden rohdosten käyttöä tulee välttää, sillä nämä saattavat vaikuttaa Modigraf-valmisteen tehoon tai annostukseen. Jos olet epävarma, tarkista asia lääkäriltäsi ennen minkään rohdosvalmisteen käyttöä.

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan Modigraf-annostasi.

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

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

Käsittelyä koskevat varotoimet:

Valmistelun aikana tulee välttää takrolimuusi-injektionesteiden, kuiva-aineen tai rakeiden hengittämistä tai pääsyä suoraan kosketukseen minkään kehon osan (esim. ihon tai silmien) kanssa. Jos näin kuitenkin käy, iho ja silmät tulee huuhdella.

Muut lääkevalmisteet ja Modigraf

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Modigraf-valmistetta ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti siklosporiinin (toinen elinsiirteiden hyljinnän ehkäisyyn käytettävä lääke) kanssa.

Jos sinun tarvitsee käydä muun kuin elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin vastaanotolla, kerro lääkärille, että saat takrolimuusihoitoa. Lääkärin on ehkä otettava yhteyttä elinsiirtoihin erikoistuneeseen lääkäriin, jos tarvitset jotakin toista lääkettä, joka saattaa suurentaa tai pienentää veresi takrolimuusipitoisuutta.

Muut ottamasi lääkkeet voivat vaikuttaa Modigrafin pitoisuuteen veressä, ja Modigrafin käyttö voi vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin veressä, mikä saattaa vaatia Modigraf-käytön keskeyttämistä, Modigraf-annoksen suurentamista tai pienentämistä.

Joidenkin potilaiden veren takrolimuusipitoisuudet ovat suurentuneet muiden lääkkeiden käytön aikana. Se voi aiheuttaa vakavia hättävää vaikutuksia, kuten munuaisongelmia, hermoston ongelmia ja sydämen rytmihäiriöitä (ks. kohta 4).

Vaikutus veren Modigraf-pitoisuuksiin voi olla havaittavissa hyvin pian toisen lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen, joten veren Modigraf-pitoisuuden tiheä ja jatkuva seuranta voi olla tarpeen toisen lääkkeen käytön aloittamista seuraavien päivien aikana ja myös toisen lääkkeen käytön jatkuessa. Jotkin toiset lääkkeet voivat pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia, ja tämä voi suurentaa siirteiden hyljinnän riskiä. 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, posakonatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli, isavukonatsoli, mikonatsoli, kaspofungiini, telitromysiini, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini, atsitromysiini, rifampisiini, rifabutiini, isoniatsidi ja flukloksasilliini
- letermoviiriä, jota käytetään sytomegaloviruksen aiheuttaman sairauden ehkäisyyn
- HIV-proteaasin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), tehostelääke kobisistaattia ja yhdistelmätabletteja, joita käytetään HIV-infektion hoitoon, eli ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (efavirensi, etraviriini, nevirapiini)
- HCV-proteaasin estäjiä (esim. telapreviiri, bosepreviiri, ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmä joko dasabuviirin kanssa tai ilman sitä, elbasviiri/gratsopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri), joita käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon

- nilotinibiä ja imatinibiä, idelalisibia, seritinibiä, kritsotinibia, apalutamidia, entsalutamidia tai mitotaania, joita käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- mykofenolihappoa, jota käytetään immuunijärjestelmän heikentämiseen ja sitä kautta siirteen 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 (närestyslääkettä)
- ehkäisy pillereitä, etinyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita tai danatsolia sisältäviä hormonivalmisteita
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi ja verapamiili)
- sydämen epäsäännöllisen rytmien säätelyyn käytettäviä rytmihäiriölääkkeitä (amiodaroni)
- ”statiineiksi” kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneiden kolesterolin ja triglyseridien hoitoon
- karbamatsipiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (epilepsialääkkeitä)
- metamitsolia, jota käytetään kivun ja kuumeen hoitoon
- prednisolonia ja metyyliiprednisolonia, jotka ovat kortikosteroideja, joita käytetään tulehdusten hoitoon tai immuunijärjestelmän heikentämiseen (esim. elinsiirteen hyljinnässä)
- nefatsodonia (masennuslääkettä)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita
- kannabidioli (käyttöaiheena muun muassa kohtausten hoito).

Kerro lääkärille, jos saat hoitoa hepatiitti C -infektioon. Hepatiitti C -lääkehoidot saattavat muuttaa maksan toimintaa ja vaikuttaa veren takrolimuusipitoisuuksiin. Veren takrolimuusipitoisuudet voivat pienentyä tai suurentua riippuen siitä, mitä lääkkeitä hepatiitti C -infektion hoitoon on määrätty. Lääkärin voi olla tarpeen seurata veresi takrolimuusipitoisuuksia tiiviisti, ja Modigraf-annosta voidaan joutua muuttamaan hepatiitti C -hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos käytät tai sinun täytyy käyttää ibuprofeenia (kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon), antibiootteja (kotrimoksatsolia, vankomysiiniä tai aminoglykosidiantibiootteja, kuten gentamysiiniä), amfoterisiini B:tä (sieni-infektion hoitoon) tai viruslääkkeitä (virusinfektioiden hoitoon, esim. asikloviiria, gansikloviiria, sidofoviiria, foskarneettia). Näiden käyttö voi pahentaa munuais- tai keskushermosto-oireita, jos niitä otetaan samanaikaisesti Modigrafin kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät sirolimuusia tai everolimuusia. Kun takrolimuusia otetaan yhdessä sirolimuusin tai everolimuusin kanssa, tromboottisen mikroangiopatian, tromboottisen trombosytopeenisen purppuran ja hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän kehittymisen riski voi kasvaa (ks. kohta 4).

Lääkärin tulee myös tietää, jos käytät kaliumlisiä tai tiettyjä nesteenoistolääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, kohonneen verenpaineen ja munuaissairauden hoitoon (esim. amiloridi, triamtereni tai spironolaktoni) tai antibiootteja, jotka sisältävät trimetopriimia tai kotrimoksatsolia, jotka voivat nostaa kaliumin pitoisuutta veressä, kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon käytettäviä, steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID, esim. ibuprofeeni); antikoagulantteja (verenohennuslääkkeitä) tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä Modigrafin käytön aikana.

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro siitä lääkärille etukäteen.

Modigraf ruuan ja juoman kanssa

Modigraf otetaan yleensä tyhjiin mahaan tai vähintään 1 tunti ennen tai 2–3 tuntia aterian jälkeen. Greippihedelmän ja -mehun nauttimista tulee välttää Modigraf-valmisteen käytön aikana, sillä se saattaa vaikuttaa Modigrafin pitoisuuksiin veressä.

Raskaus ja imetys

Jos käytät Modigrafia raskauden aikana, se saattaa siirtyä istukan kautta lapseen. Se saattaa vaikuttaa lapsen terveyteen tai vaikuttaa raskauden kulkuun.

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

Modigraf erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi Modigraf-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 Modigraf-valmisteen ottamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia esiintyy tavallista useammin, jos Modigrafia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

Modigraf sisältää laktoosia ja natriumia

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Modigrafia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Modigrafia määrävän lääkärin tulee olla perehtynyt elinsiirtopotilaiden hoitoon ja hänellä tulee olla kokemusta immuunijärjestelmää säätelevien (immunosuppressiivisten) lääkkeiden käytöstä.

Varmista joka kerta lääkettä noutaessasi, että saat samaa takrolimuusiläkettä kuin aikaisemmin, ellei elinsiirtoihin erikoistunut lääkäri ole hyväksynyt lääkkeen vaihtamista toiseen takrolimuusilääkkeeseen.

Tämä lääke pitää ottaa kahdesti päivässä. Jos lääkkeen ulkonäkö on erilainen kuin yleensä (valkoiset rakeet) tai jos annosohjeet ovat muuttuneet, kerro asiasta mahdollisimman pian lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle varmistaaksesi, että olet saanut oikeaa lääkettä.

Lääkäri määrittää hyljinnän ehkäisyyn tarkoitetun aloitusannoksen painosi perusteella. Heti elinsiirron jälkeen annettava aloitusannos on siirteestä riippuen yleensä 0,075–0,30 mg/painokilo/vrk. Hyljinnän hoidossa saatetaan käyttää samaa annosta.

Annos riippuu yleistilastasi ja muista immunosuppressiivisista lääkkeistä.

Lapset ja nuoret

Lapsille ja nuorille annettavat Modigraf-annokset lasketaan samalla tavalla kuin aikuisillekin. Yleensä lapset tarvitsevat suuremmat annokset painokiloa kohden saavuttaakseen samat vaikutustasot veressä kuin aikuiset.

Modigraf-hoidon aloittamisen jälkeen lääkäri määrää otettavaksi säännöllisiä verikokeita oikean annoksen määrittämiseksi ja annoksen muuttamiseksi. Yleensä lääkäri pienentää Modigraf-annostasi, kun tilasi on vakiintunut. Lääkäri antaa tarkat ohjeet siitä, kuinka monta annospussia sinun pitää ottaa.

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

Modigraf otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa, yleensä aamuisin ja iltaisin. Ota Modigraf tyhjään vatsaan tai 2–3 tuntia aterian jälkeen. Odota vähintään 1 tunti seuraavaan ateriaan.

Miten Modigraf-annospussit käsitellään käyttöä varten?

Lääkäri neuvoo sinulle, kuinka monta annospussia sinun tulee avata ja kuinka paljon vettä tarvitaan suspensiota varten. Vesimäärän tarkkaan mittaamiseen voit käyttää ruiskua tai astiaa, jossa on mitta-asteikko. Kaada määrätty määrä (huoneenlämpöistä) vettä lasiin tai kuppiin, enintään 50 ml. Aseta vesikuppi tasaiselle alustalle. Älä käytä Modigrafin ottamiseen PVC:tä (polyvinyylidikloridi) sisältäviä kuppeja tai lusikoita, sillä vaikuttava aine saattaa tarttua PVC:hen. Avaa tarvittava määrä annospusseja varovasti esim. saksilla nuolen osoittamasta kohdasta. Pidä avattu annospussi peukalon ja etusormen välissä kupin yläpuolella avattu sivu alaspäin. Taputtele kevyesti annospussin ehjää sivua ja kaada jokaisen pussin sisältö vesilasiin tai -kuppiin. Älä käytä mitään työvälineitä tai nesteitä pussin tyhjentämiseksi. Jos noudatat näitä ohjeita, pussista saadaan

sopiva määrä rakeita. On normaalia, että jonkin verran rakeita jää pussiin; annospussi on tällä tavalla suunniteltu.

Sekoita tai hämmennä varovasti, kunnes rakeet ovat kokonaan liuenneet. Suspensio voidaan vetää ruiskuun tai niellä sellaisenaan. Neste on maultaan makeaa. Huuhtelee lasi tai kuppi yhtä suurella vesimäärällä ja juo myös se. Neste tulee juoda välittömästi valmistamisen jälkeen.

Jos otat enemmän Modigrafia kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liikaa Modigraf-valmistetta, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan päivystykseen.

Jos unohdat ottaa Modigrafia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos olet unohtanut ottaa Modigrafia, odota kunnes on seuraavan annoksen aika, ja jatka sitten entiseen tapaan.

Jos lopetat Modigrafin käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Jotkut infektiot voivat olla vakavia tai kuolemaan johtavia, ja niihin voi liittyä bakteerien, virusten, sienten, loisten aiheuttamia infektioita tai muita infektioita.

Kerro heti lääkärille, jos saat infektion oireita, kuten:

- kuumetta, yskää, kurkkukipua, heikkouden tunnetta tai yleistä huonovointisuutta
- muistinmenetystä, ajatteluvaikeuksia, kävelyvaikeuksia tai näönmenetystä - nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta, vakavasta aivoinfektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia tai PML).

Vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia ja anafylaktisia reaktioita (erittäin vakava allerginen reaktio, johon liittyy pyörtymistä ja hengitysvaikeuksia ja joka edellyttää välitöntä lääkärin hoitoa), saattaa esiintyä. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on ilmoitettu esiintyneen Modigraf-hoidon jälkeen.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on tai epäilet, että sinulla saattaa olla jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Vakavat yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Maha-suolikanavan puhkeaminen: voimakas vatsakipu, johon saattaa liittyä muita oireita kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua.
- Siirännäisen toimintahäiriöt.
- Näön hämärtyminen.

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

- Tromboottinen mikroangiopatia (pienien verisuonten vaurioituminen), mukaan lukien hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä: tila, johon liittyy seuraavia oireita: virtsanerityksen puute tai vähäisyys (akuutti munuaisten vajaatoiminta), kova väsymys, ihon ja silmien keltaisuus ja epätavalliset mustelmat tai verenvuodot ja tulehdukseen viittaavat merkit.

Vakavat harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Tromboottinen trombosytopeeninen purppura: tila, jossa pienet verisuonet ovat vaurioituneet ja jolle ovat tunnusomaisia kuume ja ihonalaiset mustelmat, jotka voivat ilmaantua pieninä, punaisina, nuppineulanpään kokoisina pisteinä, ja johon voi liittyä selittämätöntä voimakasta väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta ja johon liittyy akuutin munuaisten vajaatoiminnan oireita (virtsanerityksen puute tai vähäisyys) sekä näön menetystä ja kohtauksia.
- Toksinen epidermaalinen nekrolyysi: ihon tai limakalvojen eroosio ja rakkulointi, punainen turvonnut iho saattaa irrota laajalti kehosta.
- Sokeus.

Vakavat hyvin harvinaiset hättävähäikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

- Stevens-Johnsonin oireyhtymä: selittämätön laaja-alainen ihokipu, kasvojen turpoaminen, vakava ihon, suun, silmien ja sukuelinten rakkuloituminen, nokkosihottuma, kielen turpoaminen, punainen tai purppuranpunainen ihottuma, joka leviää; ihon kuoriutumisen
- Kääntyvien kärkien takykardia (*Torsades de Pointes*): sydämen lyöntitiheyden muutokset, joihin saattaa liittyä mm. rintakipua (angina), pyörtymistä, huimausta tai pahoinvointia, sydämentykytystä (sykkeen tuntuminen) ja hengitysvaikeuksia.

Vakavat hättävähäikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Opportunisti-infektiot (bakteerien, sienten, virusten ja alkueläinten aiheuttamat): pitkittynyt ripuli, kuume ja kurkkukipu.
- Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia on havaittu immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla.
- Puhdasta punasoluaplasiaa (veren punasolujen määrän voimakasta vähenemistä) sekä hemolyyttistä anemiaa (epänormaalista hajoamisesta johtuvaa punasolujen määrän vähenemistä, johon liittyy väsymystä) sekä kuumeista neutropeniaa (tulehduksia torjuvien valkosolujen määrän vähenemistä ja siihen liittyvää kuumetta) on ilmoitettu. Ei tiedetä tarkkaan, kuinka usein näitä hättävähäikutuksia esiintyy. Saatat olla täysin oireeton tai tilasi vakavuudesta riippuen sinulla voi olla väsymystä, apatiaa, ihon epätavallista kalpeutta, hengästymistä, heitehuimausta, päänsärkyä, rintakipua ja käsien ja jalkojen kylmyyttä.
- Agranulosytoosia (veren valkosolujen määrän voimakas väheneminen, johon liittyy suun haavaumat, kuume ja infektiot). Saatat olla täysin oireeton tai sinulle saattaa nousta äkillisesti kuume tai saatat tuntea vilunväristyksiä tai kurkkukipua.
- Allergiset ja anafylaktiset reaktiot, joihin liittyy seuraavia oireita: äkillinen kutiava ihottuma (nokkosihottuma), käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun ja kurkun turpoaminen (joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä), pyörtymisen tunne.
- Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES): päänsärky, sekavuus, mielialan muutokset, kouristuskohtaukset ja näköhäiriöt. Nämä oireet voivat viitata posterioriseen reversiibeliin enkefalopatiaoireyhtymään, jota on raportoitu joillakin takrolimuusihoidon saaneilla potilailla.
- Optikusneuropatia (näköhermon poikkeavuus): näköön liittyviä ongelmia, kuten näön hämärtymistä, värinäön muutoksia, vaikeuksia nähdä tarkasti tai jos näkökenttäsi kapenee.

Modigraf-hoidon jälkeen voi esiintyä myös seuraavia hättävähäikutuksia, ja ne voivat olla vakavia:

Hyvin yleiset hättävähäikutukset (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 hättävähäikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- Veriarvojen (verihiutaleet, punasolut tai valkosolut) pieneneminen, valkosoluarvon kohoaminen, punasoluarvon 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)
- Ahdistusoireet, 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
- Valoherkkyyden voimistuminen, silmäoireet
- Korvien soiminen
- Vähentynyt verenvirtaus sydänverisuonissa, nopeutunut syke
- Verenvuoto, verisuonten osittainen tai täydellinen tukkeuma, verenpaineen aleneminen
- Hengästyminen, keuhkokudoksen muutokset, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, flunssan kaltaiset oireet
- Vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuoto, suun tulehdus tai haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, ulosteiden löysyys, vatsavaivat
- Sappivaivat, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaauriot ja maksatulehdus
- Kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu
- Nivel-, raaja-, selkä- ja jalkateräkipu, lihasspasmit
- 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

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

- Veren hyötymisarvojen muutokset, kaikkien verisolujen määrän lasku (todettu verikokeiden perusteella)
- Kuivuminen
- Veren valkuaisaine- tai sokeri-arvojen pieneneminen, veren fosfaattiarvojen suureneminen
- Syvä tajuttomuus (kooma), aivoverenvuoto, aivohalvaus, halvaus, aivot toiminnan häiriöt, puheen ja kielen häiriöt, muistihäiriöt
- Silmän linssien sameus
- 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, mahalaukon sisällön nousu ruokatorveen (refluksi), hidastunut vatsan tyhjeneminen
- Ihotulehdus, polttava tunne iholla auringonvalossa
- Nivelvaivat
- Virtsaumpi, kivuliaat kuukautiset ja kuukautishäiriöt
- Monielin häiriö, flunssan kaltaiset oireet, kuumen- ja kylmänherkkyyden voimistuminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus tai epätavallinen olo, veren laktaattidehydrogenaasiarvojen (entsyymi) kohoaminen, painonlasku

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Verihyytymien aiheuttamat pienet verenvuodot ihosta
- Lihasjännityksen lisääntyminen
- 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 häiritsevät vaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta):

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

Lapset ja nuoret

Lapset ja nuoret saattavat kokea samoja haittavaikutuksia kuin aikuiset.

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. Modigrafin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Suspensio tulee nauttia välittömästi valmistamisen jälkeen.

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 Modigraf sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusi.
Jokainen annospussi Modigraf 0,2 mg rakeita sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,2 mg takrolimuusia.
Jokainen annospussi Modigraf 1 mg rakeita sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.
- Muut aineet ovat:
laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464) ja kroskarmelloosinatrium (E468).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Modigraf rakeet oraalisuspensiota varten ovat valkoisia rakeita annospusseissa. Saatavana 50 annospussin pakkaus.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin, Co. Kerry, V93FC86
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: +420 221 401 500236 080300

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

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 02 921381

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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 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 (0)9 85606000

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 (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited

Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

International number: +353 (0)1 4671555

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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