

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.

Jokainen annospussi sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg).

Modigraf 1 mg rakeet oraalisuspensiota varten

Jokainen annospussi sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen annospussi sisältää 473 mg laktoosia.

Jokainen annospussi sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg).

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 lääkemudon välillä ei voida poissulkea. Yleisesti ottaen epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa tehty vaihtaminen välittömästi tai hitaasti lääkeainetta vapauttavasta takrolimuusilääkemudosta 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 takrolimuusilääkemudoa ja sen mukaista vuorokausiannostusta. Lääkemudon ja annostuksen muutokset tulee tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos lääkemudoa 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 takrolimuusihoito 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 Modigrafin

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 pyöristää 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 pyöristää 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 takrolimuusihoitoon

Varovaisuutta on noudatettava, kun potilas siirretään siklosporiinipohjaisesta hoidosta takrolimuusipohjaiseen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Takrolimuusihoito 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 hoitojaksoja 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 oraalin aloitusannos 0,15 mg/kg/vrk tulee antaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuisin ja iltaisin). Takrolimuusiin vaihtavilla lapsilla oraalin 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 (C₁₂) ja systeemisen altistuksen (AUC₀₋₁₂) välinen suhde on kahdella lääke muodolla, 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 ylläpito-hoidon aikana. Vähimmäispitoisuuksia tulisi mitata vähintään kahdesti viikossa heti siirtoleikkauksen jälkeen ja tämän jälkeen jaksottaisesti ylläpito-hoidon 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 lääkkeitä, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Veren lääkepitoisuuksien seurantatiheydestä päätetään kliinisen tarpeen mukaan. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, haluttu vakaa tila saatetaan saavuttaa vasta useita päiviä 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 maksansiirtopotilailla ja noin 10–20 nanogrammaa/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Ylläpito-hoidossa maksan-, munuaisen- että sydämensiirtopotilaiden 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 seuranta (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsanerityksen seuranta).

Rotu

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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 ateriaa 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, joka 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 hyytymisarvot ja plasman proteiini. Jos kliinisesti merkitseviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista on harkittava.

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

Veren takrolimuusipitoisuuden 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).

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

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

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

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

Maha-suolikanavan häiriöt

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

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

Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa. 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 ultravioletivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkkeellä, Modigraf mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektioihin, mukaan lukien opportunisti-infektioihin (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot), kuten BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Potilailla on myös suurempi riski saada virusperäinen hepatiitti-infektio (esimerkiksi B ja C uudelleenaktivoituneena tai uutena infektiona, sekä hepatiitti E, josta voi tulla krooninen). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostiikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita. Ennaltaehkäisyssä ja hallinnassa on noudatettava asianmukaisia 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. magneettikuvaus). Jos PRES diagnosoidaan, suositellaan verenpaineen ja kouristusten asianmukaista hoitoa sekä systeemisen takrolimuusin käytön välitöntä lopettamista. Useimmat potilaat toipuvat täydellisesti asianmukaisten toimenpiteiden jälkeen.

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, jotka ovat joskus edenneet näön menetykseksi, on raportoitu takrolimuusilla hoidetuilla potilailla. Osassa tapauksista tilanne on korjautunut, kun on siirrytty käyttämään 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.

Puhdas punasoluaplasia

Puhdasta punasoluaplasiata (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, näyttö 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. Harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

CYP3A4:n estäjät, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu lisäävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

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

Farmakokineettisissä tutkimuksissa on todettu, että veriarvojen nousu johtuu pääasiassa takrolimuusin lisääntyneestä oraalista hyötyosuudesta gastrointestinaalisen metabolian estymisen ansiosta. Vaikutus maksapuhdistumaan ei ole niin selvä.

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

In vitro -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoliini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni, troleandomysiini.

Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää.

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

Muut yhteisvaikutukset, jotka mahdollisesti johtavat kohonneisiin veren takrolimuusipitoisuuksiin

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

huomioon.

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

CYP3A4:n induktorit, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien pienenemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu vähentävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Rifampisiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on havaittu voimakkaita yhteisvaikutuksia, jotka voivat vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista melkein kaikilla potilailla.

Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia on todettu myös fenobarbitaalin kanssa. Kortikosteroidien ylläpitoannosten on todettu voivan pienentää takrolimuusin pitoisuuksia veressä.

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

Karbamatsepiini, metamitsoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

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

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

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäten siten hormonialtistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskauden-ehkäisymenetelmistä.

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Kliinisen tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan. Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja 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.

Muut yhteisvaikutukset, jotka ovat johtaneet kliinisesti haitallisiin vaikutuksiin

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen

liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia 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 normaalipainoisia raskauden keston nähden) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa (ilmaantuvuus 8 vastasyntyneellä 111:stä eli 7,2 %); hyperkalemia kuitenkin paranee itsestään. Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Takrolimuusi vaikutti urosrottien fertiilitettiin (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 fertiilitettiin 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 %: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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$, 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.

BK-virusinfektioon 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 kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

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 takrolimuusihoidon liittyen.

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Umpieritys

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

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

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

Psyykkiset häiriöt

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

Hermosto

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

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

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

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

yleinen:	ihottuma, kutina, hiustenlähtö, akne, 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 virtsatie

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

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen:	kivuliaat kuukautiset (dysmenorrea) ja verenvuoto kohdusta
--------------------	------------------------------------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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 supratherapeuttisiin 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 lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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 ureatyypiarvojen, seerumin kreatiniiniarvojen ja alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen.

Takrolimuusihoitolle 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 riippuvan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen, jolloin myös erillisen lymfokiinigeenien sarjan transkriptio estyy.

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

Takrolimuusi estää etenkin sytotoksisten lymfosyyttien muodostusta. Siirteiden 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 primaarisiirroissa

Prospektiivisissa julkaistuissa tutkimuksissa oraalista takrolimuusia (Prograf-kapseleina otettuna) on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosiirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensierrepotilaalla. Takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa takrolimuusia on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisten- ja sydämensiirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. 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.

Eloonsijämisluvut 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. Haimasiirteet jälkeinen eloonsijäminen yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä ($p < 0,0005$). Munuaissiirteet jälkeinen eloonsijäminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoido, mutta vain 6 takrolimuusihoido saava potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa.

Ohutsuolensierro

Oraalisen takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensierro jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensierre, 75:llä maksa-ohutsuolensierre ja 25:llä monielinsierre) aktuaarialinen yhden vuoden eloonsijämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonsijämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonsijämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoido jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen

aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiiirron tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistavat tekniikat, luuydinaugmentaatio, 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 %, munuaissiiirteen 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 oraalisesti.

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

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

Metabolia

Takrolimuusi metaboloituu laajalti maksassa, pääasiassa sytokromi P450 3A4:n kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Näistä vain yhdellä on *in vitro* todettu takrolimuusin kaltaista immunosuppressiivista vaikutusta. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista vaikutusta. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä pitoisuuksina systeemissä 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 puoliintumisajan keskiarvo kokoveressä oli 11,7 tuntia ja maksasiirteen saaneilla lapsipotilailla 12,4 tuntia, kun taas aikuisilla munuaisensiirtopotilailla vastaava luku oli 15,6 tuntia. Suurentuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla havaittuun lyhyempään puoliintumisaikaan.

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

Tiedot lapsista

Maksasiirteen saaneilla lapsilla takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus (tutkittu Modigraf-rakeilla) on 26 % ± 23 % (yksilöllinen vaihteluväli maksasiirteen saaneilla lapsilla 4 – 80 %). Tietoa Modigrafin oralisesta biologisesta hyötyosuudesta muissa indikaatioissa ei ole saatavilla. Oraalisen annostelun jälkeen (0,30 mg/kg/vrk) takrolimuusin vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin maksasiirteen saaneilla lapsilla 3 päivän kuluessa suurimmalla osalla potilaista. Maksasiirteen saaneilla lapsilla on todettu kokonaispuhdistuma $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg ja munuaissiirteen saaneilla $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. Lapsilla tehdyissä rajoitetuissa kliinisissä tutkimuksissa todettiin suuria iästä johtuvia eroja kokonaispuhdistumassa ja puoliintumisajassa 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 takrolimuusia laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1-1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QT-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet olivat yli 150 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 (polyvinyylikloridin) 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

Ei erityisvaatimuksia.

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
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

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

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 maksa-, munuais- tai sydänsiirteen 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 siirrännäisesi 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).

Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee hoidon aikana:

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

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan 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.

Muut lääkevalmisteet ja Modigraf

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

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

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. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkäriille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli ja isavukonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini ja rifampisiini
- letermoviiriä, jota käytetään sytomegaloviruksen aiheuttaman sairauden hoitoon
- HIV-proteasasin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), tehostelääke kobisistaattia ja yhdistelmätabletteja, joita käytetään HIV-infektion hoitoon
- HCV-proteasasin estäjiä (esim. telapreviiri, bosepreviiri sekä ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmä joko dasabuviirin kanssa tai ilman sitä), joita käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon
- nilotinibiä ja imatinibiä, joita käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- mykofenolihappoa, jota käytetään immuunijärjestelmän heikentämiseen ja sitä kautta 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 (näistä lääkkeistä)
- ehkäisytabletteja, etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita tai danatsolia sisältäviä hormonivalmisteita
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi ja verapamiili)
- sydämen epäsäännöllisen rytmien säätelyyn käytettäviä rytmihäiriölääkkeitä (amiodaroni)
- ”statiineiksi” kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneiden kolesterolin ja triglyseridien hoitoon
- fenytoiinia tai fenobarbitaalia (epilepsialääkkeitä)
- prednisolonia ja metyyliiprednisolonia, jotka ovat kortikosteroideja, joita käytetään tulehdusten hoitoon tai immuunijärjestelmän heikentämiseen (esim. elinsiirteen hyljinnässä)
- nefatsodonia (masennuslääkettä)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita.

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

Lääkäriin tulee myös tietää, jos käytät kaliumlisiä tai tiettyjä nesteenoistolääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, kohonneen verenpaineen ja munuaissairauden hoitoon (esim. amiloridi, triamtereeni tai spironolaktoni); kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon käytettäviä, steroideihin kuulumattomia

tulehduskipulääkkeitä (NSAID, esim. ibuprofeeni); antikoagulantteja (verenohennuslääkkeitä) tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä Modigrafin käytön aikana.

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro siitä lääkärille etukäteen.

Modigraf ruuan ja juoman kanssa

Modigraf otetaan yleensä tyhjään 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 imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Modigraf erittyy äidinmaitoon. Tämän vuoksi Modigraf-hoidon 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 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 elinsiirteiden 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.

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.

Puhdasta punasoluaplasiata (veren punasolujen määrän voimakasta vähenemistä), agranulosytoosia (veren valkosolujen määrän voimakasta vähenemistä), hemolyyttistä anemiat (epänormaalia hajoamisesta johtuvaa punasolujen määrän vähenemistä) sekä kuumeista neutropeniaa (tulehduksia torjuvien valkosolujen määrän vähenemistä ja siihen liittyvää kuumetta) on ilmoitettu. Ei tiedetä tarkkaan, kuinka usein näitä haittavaikutuksia esiintyy.

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

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

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

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

- Verisolujen määrän väheneminen (verihutaleiden, puna- tai valkosolujen määrän väheneminen), valkosolumäärän lisääntyminen, punasolumäärän muutokset (todettu verikokeiden perusteella)
- Veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- ja natriumarvojen pieneneminen, nestekuormitus, veren virtsahappo- tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun heikkeneminen, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suola-arvojen muutokset (todettu verikokeiden perusteella)
- 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
- Näön hämärtyminen, valoherkkyuden 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
- Vatsavaivat, kuten vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaukun verenvuoto, suutulehdus ja suun tulehdus tai haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, ulosteiden löysyys
- Sappivaivat, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaauriot ja maksatulehdus
- Kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, 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
- Siirännäisen toimintahäiriö

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

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

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

- Verihyytymien aiheuttamat pienet verenvuodot ihossa
- Lihaskäntätyksen lisääntyminen
- Sokeus, kuurous
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- Näköhermon poikkeavuus (optikusneuropatia)

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 pakkauskoost

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
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500236 080300

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tηλ: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

Hrvatska

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

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Sverige

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

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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