

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Tacforius 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Tacforius 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 0,5 mg takroliimust (monohüdraadina).
Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks kapsel sisaldab 53,725 mg laktoosi.

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).
Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks kapsel sisaldab 107,45 mg laktoosi.

Tacforius 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 3 mg takroliimust (monohüdraadina).
Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks kapsel sisaldab 322,35 mg laktoosi.

Tacforius 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 5 mg takroliimust (monohüdraadina).
Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks kapsel sisaldab 537,25 mg laktoosi ja 0,0154 mg erkpunast värvainet 4R.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel (toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel).

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Želatiinkapslid, mille helekollasele kapslikattele on trükitud "TR" ja heleoranžile kapslikehale "0,5 mg".

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Želatiinkapslid, mille valgele kapslikattele on trükitud "TR" ja heleoranžile kapslikehale "1 mg".

Tacforius 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Želatiinkapslid, mille heleoranžile kapslikattele on trükitud "TR" ja heleoranžile kapslikehale "3 mg".

Tacforius 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Želatiinkapslid, mille hallikaspunasele kapslikattele on trükitud “TR” ja heleoranžile kapslikehale “5 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äratõukereaktsiooni profülaktika neeru või maksa võõrsiirikuga täiskasvanutel.

Võõrsiiriku äratõukereaktsiooni ravi täiskasvanutel, kes on resistentsed ravile teiste immunosupressiivsete ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tacforius on takroliimuse üks kord ööpäevas manustatav suukaudne ravimvorm. Tacforius-ravi peab hoolikat jälgima vastava kvalifikatsiooni ja varustusega personal. Seda ravimit tohivad määrata ja teha muudatusi immunosupressiivses ravis ainult arstid, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja transplantatsioonipatsientidega.

Takroliimuse erinevaid suukaudseid ravimvorme ei tohi ilma kliinilise järelevalveta vahetada. Takroliimust erinevalt vabastavate erinevate suukaudsete ravimvormide tahtmatu, ettekavatsemata või järelevalveta vahetamine on ohtlik. See võib põhjustada transplantaadi äratõuget või kõrvaltoimete, sealhulgas vähese või ülemäärase immunosupressiooni sagenemist kliiniliselt oluliste erinevuste tõttu takroliimuse süsteemses saadavuses. Patsiendid peavad saama ravi takroliimuse ühe ravimvormiga vastavalt ööpäevasele annustamisskeemile; ravimvormi või annustamisskeemi muutmine peab toimuma ainult siirdamisspetsialisti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Teisele ravimvormile ülemineku järel tuleb jälgida ravimi kontsentratsiooni ja kohandada annust, et takroliimuse süsteemne ekspositsioon säiliks.

Annustamine

Allpool toodud soovitatavad algannused on mõeldud üksnes juhendumiseks. Postoperatiivse perioodi alguses manustatakse Tacforius't tavaliselt koos teiste immunosupressiivsete ravimitega. Annus võib varieeruda sõltuvalt immunosupressiivse raviskeemi valikust. Tacforius'e annustamine peab eelkõige põhinema konkreetse patsiendi äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel, toetudes kontsentratsiooni jälgimisele veres (vt allpool „Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine”). Kui ilmnevad äratõukereaktsiooni kliinilised sümptomid, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi muutmist.

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

Et pärssida siiriku äratõuget, tuleb säilitada immunosupressioon; järelkult ei saa suukaudse ravi kestust piirata.

Neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Ravi Tacforius'ega tuleb alustada annuses 0,20...0,30 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse üks kord ööpäevas hommikul. Manustamist tuleb alustada 24 tunni jooksul pärast operatsiooni lõpetamist.

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse Tacforius'e annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning üle minna Tacforius'e monoterapiale. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne muutus võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Ravi Tacforius'ega tuleb alustada annuses 0,10...0,20 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse üks kord ööpäevas hommikul. Manustamist tuleb alustada umbes 12...18 tundi pärast operatsiooni lõpetamist.

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse Tacforius'e annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning üle minna monoterapiale Tacforius'ega. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Üleminek ravilt takroliimuse toimeainet koheselt vabastavate kapslitega Tacforius'e kasutamisele

Võõrsiirikuga patsientidel, kes saavad kaks korda ööpäevas toimeainet koheselt vabastavaid kapsleid ning vajavad üleviimist üks kord ööpäevas manustatavale Tacforius'ele, tuleb ööpäevane koguanus teisendada suhtega 1 : 1 (mg : mg). Tacforius't tuleb manustada hommikul.

Stabiilses seisundis patsientidel, kes viidi takroliimust koheselt vabastavatel kapslitelt (kaks korda ööpäevas) üle takroliimust prolongeeritult vabastavatele kapslitele (üks kord ööpäevas) ööpäevase koguanuse suhtega 1 : 1 (mg : mg), oli takroliimuse süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-24}) takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisel ligikaudu 10% väiksem kui takroliimust koheselt vabastavate kapslite puhul. Takroliimuse minimaalse kontsentratsiooni (C_{24}) ja süsteemse ekspositsiooni (AUC_{0-24}) suhe on takroliimust prolongeeritult vabastavatel kapslitel ja takroliimust koheselt vabastavatel kapslitel sarnane. Üleminekul takroliimust koheselt vabastavatel kapslitelt Tacforius'e toimeainet prolongeeritult vabastavatele kapslitele tuleb takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni jälgida enne üleminekut ja kahe nädala jooksul pärast üleminekut. Pärast üleminekut tuleb jälgida takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni ning vajaduse korral annust kohandada, et säilitada sarnane süsteemne ekspositsioon. Annust tuleb kohandada, et tagada sarnase süsteemse ekspositsiooni säilimine.

Üleminek tsüklosporiinilt takroliimusele

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

Äratõukereaktsiooni ravi

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud takroliimuse suurendatud annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalisi ravikuure mono-/polükloonaalsete antikehadega. Kui täheldatakse toksilisuse nähte, näiteks tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8), võib Tacforius'e annus vajada vähendamist.

Neeru- või maksasiirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Üleminekul teistelt immunosuppressantidelt Tacforius'ele manustamisele üks kord ööpäevas tuleb ravi alustada vastavalt neeru- ja maksasiirdamise korral äratõukereaktsiooni profülaktikaks soovitatava suukaudse algannusega.

Südamesiirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Täiskasvanud patsientide üleviimisel Tacforius'ele tuleb üks kord ööpäevas hommikul manustada suukaudne algannus 0,15 mg/kg ööpäevas.

Muude elundite siirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Kuigi puudub takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamise kliiniline kogemus kopsu-, pankrease- või soolesiirikuga patsientidel, on kopsusiirikuga patsientidel kasutatud takroliimust koheselt vabastavate kapslite suukaudset algannust 0,10..0,15 mg/kg ööpäevas, pankreasesiirikuga patsientidel suukaudset algannust 0,2 mg/kg ööpäevas ja soolesiirikuga patsientidel suukaudset algannust 0,3 mg/kg ööpäevas.

Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine

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

Abistamaks annuste optimeerimist, on olemas mitmed erinevad immuunanalüüsid takroliimuse kontsentratsiooni määramiseks täisveres. Kirjanduses avaldatud kontsentratsioonide võrdlemisel kliinilises praktikas saadud individuaalsete väärtustega tuleb olla ettevaatlik ja tunda kasutatud analüüsimeetodeid. Praeguses kliinilises praktikas kasutatakse täisvere kontsentratsioonide määramisel immuunanalüüsi meetodeid. Takroliimuse minimaalse kontsentratsiooni (C_{24}) ja süsteemse ekspositsiooni (AUC_{0-24}) suhe on sarnane kahe ravimvormi, takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite ja takroliimust koheselt vabastavate kapslite puhul.

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

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

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib annuseid vajadusel vähendada nii, et takroliimuse minimaalne kontsentratsioon veres püsiks soovitavas efektiivses vahemikus.

Neerufunktsiooni kahjustus

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

Rass

Võrreldes heledanahalistega võivad mustanahalised patsiendid vajada suuremaid takroliimuse annuseid sarnaste minimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseks.

Sugu

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

Eakad

Hetkel puudub tõendusmaterjal, mille alusel peaks eakatel annust korrigeerima.

Lapsed

Tacforius' e ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Saadaval on piiratud andmed, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Tacforius on takroliimuse üks kord ööpäevas manustatav suukaudne vorm. Tacforius' e suukaudne ööpäevane annus soovitatakse manustada üks kord ööpäevas hommikul. Tacforius' e toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid tuleb manustada vahetult pärast nende blistrist väljavõtmist. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei neelaks alla kuivatusainet. Kapslid tuleb tervena alla neelata koos vedelikuga (eelistatavalt veega). Tacforius' t tuleb üldiselt manustada tühja kõhuga või vähemalt 1 tund enne või 2...3 tundi pärast sööki, et saavutada maksimaalne imendumine (vt lõik 5.2). Unustatud hommikune annus tuleb manustada niipea kui võimalik samal päeval. Ei tohi manustada kahekordset annust järgmisel hommikul.

Patsientidel, kes ei ole vahetult transplantatsioonijärgsel perioodil võimelised suukaudseid ravimeid manustama, võib ravi takroliimusega alustada intravenoosselt (vt takroliimuse 5 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi ravimi omaduste kokkuvõte) umbes 1/5-ga vastaval näidustusel soovitatavast suukaudsest annusest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus teiste makroliidide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

On täheldatud ravivigu, sealhulgas takroliimust koheselt või prolongeeritult vabastavate vormide tahtmatut, ettekavatsemata või järelevalveta asendamist. See on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu transplantaadi äratõukereaktsioon või teised kõrvaltoimed, mis võivad olla takroliimuse ala- või üleekspositsiooni tagajärg. Patsiendid peavad saama püsivalt ühte takroliimuse ravimvormi sobiva ööpäevase annustamisskeemiga; ravimvormi või annustamisskeemi muutmine peab toimuma ainult siirdamisspetsialisti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Tacforius' t ei soovitata puudulike ohutus- ja/või efektiivsusandmete tõttu kasutada alla 18-aastastel lastel.

Seni puuduvad kliinilised andmed takroliimust prolongeeritult vabastava ravimvormi kasutamise kohta teiste immunosupressiivsete ravimite suhtes resistentse siiriku äratõukereaktsiooni raviks täiskasvanud patsientidel.

Seni puuduvad kliinilised andmed takroliimuse toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi kasutamise kohta siiriku äratõukereaktsiooni profülaktikaks südamesiirikuga täiskasvanud patsientidel.

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

Potentsiaalselt koostoimeid omavad ained

CYP3A4 inhibiitoreid või indutseerijaid võib manustada koos takroliimusega ainult pärast siirdamisspetsialistiga nõu pidamist, sest võivad tekkida ravimite koostoimed, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas äratõukereaktsiooni või toksilisust (vt lõik 4.5).

CYP3A4 inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega võib suurenda takroliimuse kontsentratsioon veres, mis võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas nefrotoksilisust, neurotoksilisust ja QT-intervalli pikenemist. Takroliimuse samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nagu ritonaviir, kobitsistaat, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin või josamütsiin) on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, tuleb takroliimuse sisaldust veres siirdamise eriarsti järelevalve all sageli jälgida, alustades samaaegse manustamise esimestest päevadest, ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada, et takroliimuse kontsentratsioon jääks samaks. Hoolikalt tuleb jälgida ka patsiendi neerufunktsiooni, EKG-d, sealhulgas QT-intervalli, ja kliinilist seisundit. Annust tuleb kohandada iga patsiendi individuaalse seisundi põhjal. Võib osutada vajalikuks vähendada annust kohe ravi alustamisel (vt lõik 4.5).

Takroliimuse metabolismi kiirust võib mõjutada ka CYP3A4 inhibiitorite kasutamise lõpetamine, mille tagajärjel võib takroliimuse kontsentratsioon veres langeda alla terapeutilise taseme, seetõttu vajab see siirdamisspetsialisti poolset hoolikat jälgimist ja järelevalvet.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada takroliimuse sisaldust veres, mis võib potentsiaalselt suurendada siiriku äratõuke riski. Takroliimuse samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nagu rifampitsiin, fenütoin, karbamasepiin) on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, tuleb takroliimuse sisaldust veres siirdamise eriarsti järelevalve all sageli jälgida, alustades samaaegse manustamise esimestest päevadest, ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada, et takroliimuse kontsentratsioon jääks samaks. Samuti tuleb hoolikalt jälgida siiriku funktsiooni (vt lõik 4.5).

Takroliimuse metabolismi kiirust võib mõjutada ka CYP3A4 indutseerijate kasutamise lõpetamine, mille tagajärjel võib takroliimuse kontsentratsioon veres tõusta üle terapeutilise taseme, seetõttu vajab see siirdamisspetsialisti poolset hoolikat jälgimist ja järelevalvet.

P-glükoproteiin

Takroliimuse samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini inhibeerivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest takroliimuse sisaldus võib suurenda. Takroliimuse sisaldust täisveres ja patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Takroliimuse annust võib olla vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Taimsed preparaadid

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

Muud koostoimed

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

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

Teatud takroliimuse kombinatsioonid teadaoleva neurotoksilise toimega ainetega võivad suurendada eelmainitud toimete riski (vt lõik 4.5).

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad mõjutada vaktsineerimise immuunvastust ja vaktsineerimine takroliimusega ravimise ajal võib olla vähem efektiivne. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Nefrotoksilisus

Takroliimus võib kahjustada siirdamisjärgselt patsientide neerufunktsiooni. Äge neerukahjustus ilma aktiivse sekkumiseta võib progresseeruda krooniliseks neerukahjustuseks. Neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest neil võib olla vajalik takroliimuse annust vähendada. Takroliimuse manustamisel samaaegselt nefrotoksilisusega seostatavate ravimitega võib nefrotoksilisuse tekkimise risk suurened (vt lõik 4.5). Takroliimuse samaaegset kasutamist teadaolevate nefrotoksiliste toimetega ravimitega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb hoolikalt jälgida takroliimuse madalaimaid sisaldusi veres ja neerufunktsiooni ning nefrotoksilisuse tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Seedetrakti häired

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

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

Südamehäired

Takroliimust koheselt vabastava ravimvormiga ravitud patsientidel on harvadel juhtudel täheldatud kardiomiopaatiaid nagu vatsakeste või vaheseina hüpertroofiat ja need võivad tekkida ka takroliimuse toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisel. Enamik juhtudest on olnud pöörduvad, esinedes juhtudel, mil takroliimuse minimaalne kontsentratsioon veres on palju kõrgem kui soovitud maksimaalne kontsentratsioon. Teised faktorid, kaasaarvatud olemasolev südamehaigus, kortikosteroidide kasutamine, hüpertensioon, neeru- või maksatalitluse häired, infektsioonid, vedeliku ülekoormus ja tursed võivad suurendada nende kliiniliste seisundite tekkeriski. Järelikult tuleb kõrge riskiga patsiente, kes saavad tugevat immunosupressiivset ravi, jälgida enne ja pärast siirdamist, kasutades protseduure nagu ehkardiograafia või EKG (nt alguses kolme kuu ja seejärel 9...12 kuu järel). Kui ilmnevad kõrvalekalded, tuleb kaaluda Tacforius' e annuse vähendamist või ravimi vahetamist mõne teise immunosupressiivse ravimi vastu. Takroliimus võib pikendada QT-intervalli ja põhjustada *Torsades de pointes*'i teket. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel on risk

QT intervalli piknemiseks, sh patsientidel, kellel on varem või perekonna anamneesis esinenud QT intervalli piknemist, südamepuudulikkust, bradüarütmiaid ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Ettevaatlik peab olema ka patsientide ravimisel, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kaasasündinud pika QT-sündroomi või omandatud QT-intervalli piknemist või patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid või suurendavad takroliimuse imendumist (vt lõik 4.5).

Lümfoproliferatiivsed häired ja pahaloomulised protsessid

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

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

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

Infektsioonid, sh oportunistlikud infektsioonid

Immunosupressantide, sealhulgas takroliimusega ravitavatel patsientidel on suurem infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide (bakteriaalsete, seen- ja viirusinfektsioonide ja algloomadest tingitud infektsioonide) tekkerisk, näiteks CMV infektsioon, BK-viirusega seotud nefropaatia ja John Cunninghami viirusega (JCV) seotud progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Patsientidel on ka viirusliku hepatiidi infektsiooni suurenenud risk (nt B- ja C-hepatiidi taasaktiveerumine ja uus infektsioon, samuti E-hepatiit, mis võib muutuda krooniliseks). Need infektsioonid on sageli seotud suure üldise immuunsüsteemi supressiooniga ja võivad viia raskete või eluohtlike seisunditeni, sealhulgas siiriku äratõukeni, mida arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse võtma immunosupressiooniga ja halveneva maksa- või neerufunktsiooni või neuroloogiliste sümptomitega patsientidel. Ennetamine ja ravi peab toimuma kooskõlas asjakohaste kliiniliste suunistega.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES)

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

Silma kahjustused

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

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA) (sealhulgas hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)).

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) ja hemolüütilise ureemilise sündroom (HUS) diagnoosi, mis mõnikord viib neerupuudulikkuse või fataalse lõpptulemuseni, tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, väsimus, kõikuvad neuroloogilised ilmingud, neerukahjustus ja palavik. TMA diagnoosimisel on vajalik kiire ravi ning raviarsti äranägemisel tuleb kaaluda takroliimuse kasutamise katkestamist.

Takroliimuse samaaegne manustamine koos imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitoriga (nt siroliimus, everoliimus) võib suurendada trombootilise mikroangiopaatia (sh hemolüütiline ureemiline sündroom ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur) tekkeriski.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

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

Patsientide erirühmad

Mitteheledanahalistel ja suurenenud immunoloogilise riskiga patsientidel (nt retransplantatsioon, reaktiivsete antikehade (*panel reactive antibodies*, PRA) olemasolu) on ravimi kasutamiskogemus vähene.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Abiained

- *Laktoos*
Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusesega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.
- *Erkpunane värvaine 4R*
See võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsed koostoimed

Süsteemselt imendunud takroliimus metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Samuti on andmeid gastrointestinaalse metabolismi kohta sooleseinas CYP3A4 vahendusel. Samaaegne CYP3A4 pärssivate või indutseerivate ravimite või taimsete ravimite kasutamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi ning seeläbi suurendada või vähendada takroliimuse kontsentratsiooni veres. Ka selliste ravimite või taimsete ravimite kasutamise lõpetamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi kiirust ja seega takroliimuse sisaldust veres.

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et takroliimuse sisalduste tõus veres samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega tuleneb põhiliselt takroliimuse suukaudse biosaadavuse suurenemisest gastrointestinaalse metabolismi inhibeerimise tõttu. Toime maksa kliirensile on vähem väljendunud.

Potentsiaalselt CYP3A4 metabolismi muutvate ainete samaaegsel kasutamisel on tungivalt soovitatav siirdamisspetsialisti järelevalve all tähelepanelikult jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres, samuti jälgida siiriku funktsiooni, QT-pikenemist (EKG), neerufunktsiooni ja muid kõrvaltoimeid, sealhulgas neurotoksilisust, ja kohandada vastavalt takroliimuse annust või katkestada manustamine,

et säiliks samasugune ekspositsioon (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ka takroliimuse samaaegsel kasutamisel mitme CYP3A4 mõjutava ainega, sest need võivad mõju takroliimuse ekspositsioonile suurendada või avaldada vastupidist mõju.

Takroliimust mõjutavad ravimid on loetletud allpool tabelis. Esitatud näited ravimite koostoimete kohta ei hõlma kõiki võimalikke toimeid, seetõttu tuleb iga ravimi manustamisel koos takroliimusega tutvuda selle ravimi ravimiteabes esitatud andmetega selle metabolismi tee, koostoimete radade, sellega seotud potentsiaalsete riskidega ning erimeetmetega, mida tuleb nende koos manustamisel võtta.

Takroliimust mõjutavad ravimid

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
Greip või greibimahl	Võib suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) (vt lõik 4.4).	Vältida greibi või greibimahla tarbimist
Tsüklosporiin	Võib suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres. Peale selle võivad tekkida sünergilised/aditiivsed nefrotoksilised toimed.	Tuleb vältida tsüklosporiini ja takroliimuse samaaegset kasutamist (vt lõik 4.4).
Teadaolevalt nefrotoksilise või neurotoksilise toimega ravimid: aminoglükosiidid, güraasi inhibiitorid, vankomütsiin, sulfametoksasool + trimetoprim, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, gantsükloviir, atsükloviir, amfoteritsiin B, ibuprofeen, tsidofoviir, foskarnet	Võivad tugevdada takroliimuse nefrotoksilist või neurotoksilist toimet.	Takroliimuse samaaegset kasutamist teadaolevate nefrotoksiliste toimetega ravimitega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida neerufunktsiooni ja teisi kõrvaltoimeid ning vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.
Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid: seenevastased ained (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool), makroliidantibiootikumid (nt telitromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir), HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir ning ombitasviiri ja paritapreviiri kombinatsioon ritonaviiriga kasutamisel koos dasabuviiriga ja ilma), nefasodoon, farmakokineetilist toimet	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt nefrotoksilisus, neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine), mida on vaja hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4). Takroliimuse sisalduste kiireid ja järske tõuse võib tekkida juba 1...3 päeva möödumisel koos manustamise alustamisest hoolimata takroliimuse annuse kohesest vähendamisest. Takroliimuse ekspositsioon võib üldiselt tõusta > 5-kordselt. Ritonaviiri sisaldavate kombinatsioonravide	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui samaaegne manustamine tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on vältimatu, kaaluge takroliimuse annuse vahelejätmist päeval, mil alustatakse tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori manustamist. Jätkake takroliimuse manustamist järgmisel päeval vähendatud annuses, mis põhineb takroliimuse sisaldusel veres. Takroliimuse annuses ja/või annustamissageduses tuleb individuaalselt muudatusi teha ja neid vajaduse korral kohandada takroliimuse minimaalsete

<p>tugevdav aine kobitsistaat ning kinaasi inhibiitorid idelalisiin ja tseritiniib. Tugevaid koostoimeid on täheldatud ka makroliidantibiootikumi erütromütsiiniga.</p>	<p>samaaegsel manustamisel võib takroliimuse ekspositsioon suurenedada > 50 korda. Peaaegu kõigil patsientidel võib olla vajalik takroliimuse annust vähendada ning võib olla vajalik ka takroliimuse kasutamine ajutiseks katkestada. Toime takroliimuse sisaldusele veres võib püsida mitu päeva pärast samaaegse manustamise lõpetamist.</p>	<p>kontsentratsioonide alusel, mida tuleb hinnata ravi alustamisel ning jälgida kogu ravi ajal sageli (alustades mõne päeva möödumisel ravi alustamisest) ning hinnata uuesti CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamisel ja pärast seda. Pärast lõpetamist tuleb leida takroliimuse sobiv annus ja annustamissagedus, lähtudes takroliimuse minimaalsetest kontsentratsioonidest veres. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenedamise ja muude kõrvaltoimete suhtes.</p>
<p>Möödukad või nõrgad CYP3A4 inhibiitorid: seenevastased ained (nt flukonasool, isavukonasool, klotrimasool, mikonasool), makroliidantibiootikumid (nt asitromütsiin), kaltsiumikanali blokaatorid (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem, verapamiil), amiodaroon, danasool, etünüülöstradiool, lansoprasool, omeprasool, C-hepatiidi viiruse vastased ravimid elbasviir/grasopreviir ja glekapreviir/pibrentasviir, tsütomegaloviiruse vastane ravim letermoviir ja türosiinkinaasi inhibiitorid nilotiniib, krisotiniib, imatiniib ning <i>Schisandra sphenanthera</i> ekstrakti sisaldavad (Hiina) taimsed ravimid.</p>	<p>Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenedamine) (vt lõik 4.4). Takroliimuse sisaldus võib kiiresti tõusta.</p>	<p>Takroliimuse minimaalseid sisaldusi täisveres tuleb sageli jälgida alates samaaegse manustamise esimestest päevadest. Vajadusel tuleb takroliimuse annust vähendada (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenedamise ja muude kõrvaltoimete suhtes.</p>
<p><i>In vitro</i> on olnud takroliimuse metabolismi potentsiaalsed inhibiitorid järgmised ained: bromokriptiin, kortisoon, dapsoon, ergotamiin, gestodeen, lidokaiin, mefenütoiin, midasolaam, nilvadipiin, noretisteroon, kinidiin, tamoksifeen.</p>	<p>Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenedamine) (vt lõik 4.4).</p>	<p>Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust vähendada (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenedamise ja muude kõrvaltoimete suhtes.</p>
<p>Tugevad CYP3A4 indutseerijad: rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, apalutamiid, ensalutamiid, mitotaan või naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski (vt lõik 4.4). Maksimaalne toime takroliimuse sisaldusele veres võidakse saavutada</p>	<p>Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, võib patsientidel olla vajalik suurendada takroliimuse annust. Takroliimuse annust tuleb muuta individuaalselt ja</p>

	1...2 nädala möödumisel koosmanustamisest. See toime võib püsida 1...2 nädalat pärast ravi lõpetamist.	vajadusel kohandada takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide alusel, mida tuleb hinnata ravi alustamisel ning jälgida kogu ravi ajal sageli (alustades mõne päeva möödumisel ravi alustamisest) ning hinnata uuesti CYP3A4 indutseerija kasutamise lõpetamisel ja pärast seda. Pärast CYP3A4 indutseerija kasutamise lõpetamist võib olla vajalik takroliimuse annust järk-järgult kohandada. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Möödukad CYP3A4 indutseerijad: metamisool, fenobarbitaal, isoniasiid, rifabutiin, efavirens, etraviriin, nevirapiin; nõrgad CYP3A4 indutseerijad: flukloksatsilliin	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski (vt lõik 4.4).	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust suurendada (vt lõik 4.2). Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Kaspo fungiin	Võib vähendada takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja suurendada äratõuke riski. Koostoimemehhanism ei ole kinnitust leidnud.	Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja vajadusel suurendage takroliimuse annust (vt lõik 4.2). Jälgige tähelepanelikult transplantaadi funktsiooni.
Kannabidiol (P-gp inhibiitor)	Takroliimuse ja kannabidioli samaaegsel kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest veres. See võib olla tingitud soole P-glükoproteiini inhibeerimisest, mis suurendab takroliimuse biosaadavust.	Takroliimuse ja kannabidioli samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte. Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja kohandage takroliimuse annust, kui vaja (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Teadaolevalt plasmavalkude suhtes suurt afiinsust omavad ravimid, nt: mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, suukaudsed antikoagulandid, suukaudsed diabeediravimid	Takroliimuse seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Tuleb võtta arvesse võimalikke koostoimeid teiste toimeainetega, millel on teadaolevalt suur afiinsus plasmavalkudega.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust kohandada (vt lõik 4.2).
Prokineetilised ained: metoklopramiid, tsimetidiin ja magneesium-alumiiniumhüdrosiid	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine).	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust vähendada (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Kortikosteroidide säilitusannused	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid	Jälgida takroliimuse minimaalseid

	kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski (vt lõik 4.4).	kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust suurendada (vt lõik 4.2). Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Suures annuses prednisoloon või metüülprednisoloon	Manustamisel ägeda äratõukereaktsiooni raviks võib mõjutada (suurendada või vähendada) takroliimuse sisaldust veres.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.
Otsese toimega viirusvastased ravimid	Võivad mõjutada takroliimuse farmakokineetikat otsese toimega viirusvastase ravi käigus maksafunktsioonis toimuvate muutuste tõttu, mis on seotud C-hepatiidi viiruse eemaldamisega. Takroliimuse kontsentratsioon veres võib väheneda. Kuid mõningate otsese toimega viirusvastaste ravimite potentsiaalne CYP3A4 inhibeeriv toime võib olla sellele vastupidine või põhjustada takroliimuse sisalduse tõusu veres.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja efektiivsuse ja ohutuse püsimise tagamiseks vajadusel takroliimuse annust kohandada.

Takroliimuse samaaegne manustamine koos imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitoriga (nt siroliimus, everoliimus) võib suurendada trombootilise mikroangiopaatia (sh hemolüütiline ureemiline sündroom ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur) tekkeriski (vt lõik 4.4).

Kuna takroliimuse ravi võib olla seotud hüperkaleemiaga või suurendada olemasolevat hüperkaleemiat, siis suurt kaaliumi tarbimist või kaaliumi säästvaid diureetikume (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon) tuleb vältida (vt lõik 4.4). Ettevaatlik tuleb olla takroliimusega samaaegselt manustatavate toimeainetega, mis suurendavad kaaliumi taset seerumis, näiteks trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest on teada, et trimetoprim toimib nagu kaaliumi säästev diureetikum amiloriid. Soovitav on seerumi kaaliumisisalduse hoolikas jälgimine.

Takroliimuse toime teiste ravimite metabolismile

Takroliimus on teadaolevalt CYP3A4 inhibiitor; järelikult takroliimuse ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite samaaegne kasutamine võib mõjutada viimaste metabolismi. Takroliimuse samaaegsel manustamisel pikeneb tsüklosporiini poolväärtusaeg. Lisaks võivad tekkida sünergistlikud/aditiivsed nefrotoksilised toimed. Seetõttu ei soovitata tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Takroliimuse toimel on suurenenud fenütoiini kontsentratsioon veres.

Kuna takroliimuse toimel võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide kliirens, võib hormoonide ekspositsioon suurened, mistõttu tuleb eriti hoolikalt valida rasestumisvastaseid meetodeid. Takroliimuse ja statiinide vaheliste koostoimete kohta on piiratud andmeid. Kliinilised andmed näitavad, et takroliimuse samaaegsel manustamisel püsib statiinide farmakokineetika suures osas muutumatu.

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

Mükofenoolhape

Ettevaatlik tuleb olla kombineeritud ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele, kuna see häirib mükofenoolhappe enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja võib põhjustada mükofenoolhappe ekspositsiooni muutusi. Toimeained, mis mõjutavad mükofenoolhappe enterohepaatilist tsükli, võivad vähendada mükofenoolhappe plasmataset ja efektiivsust. Ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi võib vajalik olla mükofenoolhappe terapeutiline jälgimine.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus läbib platsentat. Siirdatud organiga patsientidelt saadud väheste andmete põhjal ei ole ilmnenud kahjulike toimete suurenenud riski raseduse kulule ja lõpptulemusele takroliimuse ravi ajal võrreldes teiste immunosupressiivsete ravimitega. Siiski on teatatud iseeneslikest raseduse katkemise juhtudest. Praeguseks puuduvad teised asjakohased epidemioloogilised andmed.

Takroliimuse kasutamist raseduse ajal võib kaaluda juhul, kui ei ole ohutumaid alternatiive ja kui ravist saadav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Pärast *in utero* kokkupuudet ravimiga soovitatakse vastsündinut jälgida takroliimuse võimalike kõrvaltoimete suhtes (eriti toimet neerudele). Esineb enneaegse sünnituse (< 37 nädalat) (esinemissagedus 66 juhtu 123 sünni kohta, st 53,7%; kuid nende andmete põhjal oli enamik vastsündinutest gestatsiooniea kohta normaalse sünnikaaluga) ja hüperkaleemia oht vastsündinutel (esinemissagedus 8 juhtu 111 vastsündinu kohta, st 7,2%), mis aga normaliseerub iseeneslikult.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Takroliimuse mõju autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete loend tabelina

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

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

CMV infektsiooni, BK-viirusega seotud nefropaatia juhtusid ning JC-viirusega seotud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid on kirjeldatud immunosupressante, sealhulgas takroliimust prolungeeritult vabastavaid kapsleid kasutavatel patsientidel.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

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

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, kõrvalekalded erütrotsüütide analüüsides, leukotsütoos

Aeg-ajalt: koagulopaatia, pantsütopeenia, neutropeenia, kõrvalekalded hüübimis- ja veritsusanalüüsides, trombootiline mikroangiopaatia

Harv: trombootiline trombotsütopeeniline purpur, hüpoprotrombineemia

Teadmata: isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, febrilne neutropeenia

Immuunsüsteemi häired

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

Endokriinsüsteemi häired

Harv: hirsutism

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: suhkurtõbi, hüperglükeemilised seisundid, hüperkaleemia

Sage: metaboolne atsidoos, muud elektrolüütide tasakaalu muutused, hüponatreemia, vedeliku ülekoormus, hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, söögiisu vähenemine, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, hüpertriglütserideemia, hüpofosfateemia

Aeg-ajalt: dehüdratsioon, hüpoplükeemia, hüpoproteineemia, hüperfosfateemia

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unetus

Sage: segasus ja desorientatsioon, depressioon, ärevuse sümptomid, hallutsinatsioonid, psüühikahäired, alanenud meeleolu, meeleolu muutused ja häired, hirmuunenäod

Aeg-ajalt: psühhootiline häire

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu, treemor

Sage: närvisüsteemi häired, krampid, teadvuse häired, perifeersed neuropaatiad, peeringlus, paresteesiad ja düsesteesiad, kirjaoskuse halvenemine

Aeg-ajalt: entsefalopaatia, ajuverevalumid ja tserebrovaskulaarsed atakid, kooma, kõne- ja keele muutused, paralüüs ja parees, amneesia
Harv: hüpertoonia
Väga harv: müasteenia
Teadmata: pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Silma kahjustused

Sage: silma kahjustused, ähmane nägemine, valguskartus
Aeg-ajalt: katarakt
Harv: pimedus
Teadmata: nägemisnärvilise neuropaatia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: tinnitus
Aeg-ajalt: hüpoakuusia
Harv: neurosensoorne kurtus
Väga harv: kuulmislangu

Südame häired

Sage: südame isheemiatõbi, tahhükardia
Aeg-ajalt: südamepuudulikkus, ventrikulaarsed arütmiaid ja südameseiskus, supraventrikulaarsed arütmiaid, kardiomiopaatiaid, ventrikulaarne hüpertroofia, südamepekslemine
Harv: perikardi efusioon
Väga harv: *Torsades de pointes*

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpertensioon
Sage: trombemboolsed ja isheemilised tüsistused, hüpotensiivsed vaskulaarsed häired, hemorraagia, perifeersed vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: jäsemete süvaveenitromboos, šokk, infarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: parenhümatosne kopsuhaigus, hingeldus, pleura efusioon, köha, farüngiit, ninakinnisus ja põletikud
Aeg-ajalt: hingamispuudulikkus, respiratoorsed häired, astma
Harv: äge respiratoorse distressi sündroom

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus
Sage: seedetrakti nähud ja sümptomid, oksendamine, seedetrakti- ja kõhuvalud, seedetrakti põletikulised haigused, seedetrakti verejooksud, seedetrakti haavand ja perforatsioon, astsiit, stomatiit ja haavandid, kõhukinnisus, düspeptilised nähud ja sümptomid, kõhugaasid, kõhupuhitus ja kõhu suurenemine, vedel iste
Aeg-ajalt: äge ja krooniline pankreatiit, paralüütiline iileus, gastroösofageaalne reflukshaigus, maotühjenemise häired
Harv: pankrease pseudotsüst, subiileus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: sapijuha haigused, hepatotsellulaarne kahjustus ja hepatiit, kolestaas ja ikterus
Harv: venooklusivne maksahaigus, maksaarteri tromboos
Väga harv: maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, sügelus, alopeetsia, akne, suurenenud higistamine
Aeg-ajalt: dermatiit, valgustundlikkus
Harv: toksiline epidermise nekrolüüs (Lyelli sündroom)
Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesevalu, seljavalu, lihasspasmid, jäseme valu
Aeg-ajalt: liigesekahjustused
Harv: vähenenud liikuvus

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: neerufunktsiooni kahjustus
Sage: neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia, neerutorukeste nekroos, kuseteede häired, oliguuria, põie ja ureetra sümptomid
Aeg-ajalt: hemolüütilis-ureemiline sündroom, anuuria
Väga harv: nefropaatia, hemorraagiline tsüstiit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: düsmenorröa ja emaka veritsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: palavik, valu ja ebamugavustunne, asteenilised seisundid, tursed, kehatemperatuuri tajumise häired,
Aeg-ajalt: gripilaadne haigus, närvilisus, halb enesetunne, hulgiorganpuudulikkus, survetunne rindkeres, temperatuuritalumatus
Harv: kukkumine, haavand, rindkere pingsus, janu
Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Uuringud

Väga sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Sage: vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt: vere amülaasi sisalduse suurenemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused, kehakaalu vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine
Väga harv: ehokardiogrammi muutused, QT pikenemine elektrokardiogrammil

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage: primaarne siiriku düsfunktsioon

On täheldatud ravivigu, sealhulgas takroliimust koheselt või prolungeeritult vabastavate ravimvormide tahtmatut, ettekavatsemata või järelevalveta asendamist. Sellega seoses on teatatud mitmest transplantaadi äratõukereaktsioonist (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on kogemused piiratud. Teatatud on mitmetest takroliimuse juhusliku üleannustamise juhtudest; kaasnenud sümptomid on olnud muu hulgas treemor, peavalu, iiveldus ja

oksendamine, infektsioonid, urtikaaria, letargia ja vere jääklämmastiku, seerumi kreatiniini ningalaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine. Spetsiifilist antidooti takroliimusravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi. Suure molekulkaalu, vähese vesilahustuvuse ning ulatusliku erütrotsüütide ja plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole takroliimus dialüüsitav. Üksikutel väga kõrge plasmakontsentratsiooniga patsientidel on toksiliste kontsentratsioonide vähendamisel olnud efektiivsed hemofiltratsioon või diafiltratsioon. Suukaudse intoksikatsiooni korral võivad aidata maoloputus ja/või adsorbendid (nt aktiivsüsi), kui neid kasutatakse vahetult pärast manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

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

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

Üks kord ööpäevas võetavate takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslitega läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused

Maksasiirdamine

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

Neerusiirdamine

Nii takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite kui ka takroliimust koheselt vabastavate kapslite efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis mükofenolaatmofetiili (MMF) ja kortikosteroididega võrreldi 667 patsiendil, kellele oli tehtud *de novo* neerusiirdamine. Biopsiad kinnitasid, et ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus esimese 24 nädala jooksul pärast siirdamist oli takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite rühmas (N = 331) 18,6% ja takroliimust koheselt

vabastavate kapslite rühmas (N = 336) 14,9%. Ravimitevaheline (takroliimust prolongeeritult vabastavad kapslid – takroliimust koheselt vabastavad kapslid) erinevus oli 3,8% [95% usaldusvahemik (-2,1%; 9,6%)]. Patsientide 12-kuuline elulemusmäär oli takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite puhul 96,9% ja takroliimust koheselt vabastavate kapslite puhul 97,5%; takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite rühmas suri 10 patsienti (3 naist, 7 meest) ja takroliimust koheselt vabastavate kapslite rühmas 8 patsienti (3 naist, 5 meest). Siiriku 12-kuuline elulemus oli takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite puhul 91,5% ja takroliimust koheselt vabastavate kapslite puhul 92,8%.

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

Takroliimust koheselt vabastavate kapslite (kaks korda ööpäevas) kliiniline efektiivsus ja ohutus esmase organtransplantatsiooni korral

Prospektiivsetes uuringutes analüüsiti suukaudse takroliimust koheselt vabastavate kapslite kasutamist primaarse immunosuppressandina ligikaudu 175 patsiendil peale kopsu-, 475 patsiendil peale kõhunäärme- ja 630 patsiendil peale soolesiirdamist. Nendes avaldatud uuringutes oli suukaudse takroliimust koheselt vabastavate kapslite ohutusprofiil üldiselt sarnane suurtes uuringutes kirjeldatuga, kus takroliimust prolongeeritult vabastavaid kapsleid kasutati esmase ravina peale maksa-, neeru- ja südamesiirdamist. Järgnevalt on toodud kokkuvõtte suurtes uuringutes saadud efektiivsuse tulemustest igas näidustuse puhul.

Kopsusiirdamine

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

Ühes teises randomiseeritud uuringus osales 66 takroliimusega ja 67 tsüklosporiiniga ravitud patsienti. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,025 mg/kg ööpäevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,15 mg/kg ööpäevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada minimaalne kontsentratsioon 10...20 ng/ml. Patsientide esimese aasta elulemus oli 83% takroliimuse rühmas ja 71% tsüklosporiini rühmas, teise aasta elulemus oli vastavalt 76% ja 66%. Akuutse äratõukereaktsiooni episoodide 100 patsientpäeva kohta esines arvuliselt vähem takroliimuse rühmas (0,85 episoodi) kui tsüklosporiini rühmas (1,09 episoodi). Oblitereeriv bronhioliit

avaldus takroliimuse rühmas 21,7% patsientidest võrreldes 38,0%-ga tsüklosporiini rühmas ($p = 0,025$). Märkimisväärselt rohkem tsüklosporiiniga ravitud patsiente ($n = 13$) vajab ravi vahetust takroliimuse vastu kui vastupidi ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

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

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

Kõhunäärme siirdamine

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

Soolesiirdamine

Ühekeskuselise kliinilise uuringu publitseeritud andmed suukaudsete, takroliimust koheselt vabastavate kapslite kasutamise kohta esmase ravina peale soolesiirdamist näitasid, et 155 takroliimust ja prednisooni saava patsiendi (65 soolesiirikuga, 75 maksa- ja soolesiirikuga ja 25 mitme siseelundi siirikuga patsienti) protokollitud elulemus oli peale 1. aastat 75%, peale 5. aastat 54% ja peale 10. aastat 42%. Esiialgu oli takroliimuse suukaudne algannus 0,3 mg/kg ööpäevas. Tulemused muutusid pidevalt paremaks kasvavate kogemuste varal 11 aasta jooksul. Mitmed uuendused, nagu Epstein-Barri (EBV) ja CMV infektsioonide varajase avastamise meetodid, luuüdi kasvatamine, interleukiin-2 antagonistid daklizumabi täiendav kasutamine, takroliimuse väiksemad algannused minimaalse sihtkontsentratsiooniga 10...15 ng/ml ja uusima meetodina siiriku kiiritamine, on aidanud aja jooksul kaasa tulemuste paranemisele selle näidustuse korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimestel võib takroliimust imenduda kogu seedetrakti ulatuses.

Üldiselt imendub takroliimust kiiresti. Tacforius on takroliimust prolongeeritult vabastav ravimvorm, mis suukaudse manustamise järgselt imendub aeglasemalt – keskmine aeg maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) saamiseni veres on umbes 2 tundi (t_{max}).

Imendumine on varieeruv ja takroliimuse (uuringutes kasutati toimeainet koheselt vabastavaid kapsleid) keskmine suukaudne bioaadavus jääb vahemikku 20...25% (individuaalne vahemik täiskasvanud patsientidel 6...43%). Takroliimuse suukaudne bioaadavus toimeainet prolongeeritult vabastavatest kapslitest väheneb ravimi manustamisel pärast sööki. Koos toiduga manustamisel väheneb toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisel nii takroliimuse imendumise kiirus kui ka imendunud kogus.

Sapivoolus ei mõjuta takroliimuse imendumist, mistõttu võib ravi Tacforius'ega alustada suukaudselt.

Takroliimuse toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite kasutamisel esineb tugev korrelatsioon AUC ja täisvere minimaalse püsikontsentratsiooni vahel. Täisvere minimaalsete kontsentratsioonide jälgimise abil saab hästi hinnata süsteemset ekspositsiooni.

Jaotumine

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

Metabolism

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas, peamiselt tsütokroom P450-3A4 (CYP3A4) ja tsütokroom P450-3A5 (CYP3A5) kaudu. Takroliimus metaboliseerub märkimisväärselt ka sooleseinas. Kindlaks on tehtud mitu metaboliiti. Ainult ühel neist on *in vitro* takroliimusega sarnane immunosupressiivne toime. Teistel metaboliitidel on vaid nõrk immunosupressiivne toime või puudub see üldse. Süsteemses vereringes leidub vaid üks inaktiivne metaboliit väikeses kontsentratsioonis. Seetõttu ei mõjuta metaboliidid takroliimuse farmakoloogilist toimet.

Eritumine

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

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Takroliimuse manustamisel intravenooselt kiire infusioonina/boolussüstena annuses 0,1...1,0 mg/kg, on mõnedel loomaliikidel täheldatud QTc-pikenemist. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid, mis nende annuste manustamisel saadi, olid 150 ng/ml, mis on üle 6 korra kõrgem keskmistest plasmakontsentratsioonidest, mida täheldati takroliimust prolongeeritult vabastavate kapslite puhul kliinilise transplantatsiooni käigus.

Embrüofetaalset toksilisust täheldati rottidel ja küülikutel ning see piirdus annustega, mis põhjustasid emasloomadel märkimisväärset kahjustust. Rottidel häiris emasloomade reproduktiivne funktsioon (sh poegimine) toksiliste annuste kasutamisel ning järglastel olid vähenenud sünnikaal, elulemus ja kasv.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Etüütselluloos
Hüpromelloos 2910
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Tacforius 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)
Erkpunane värvaine 4R (E124)
Želatiin

Trükitint

Šellak
Propüleenglükool
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Tacforius 0,5 mg/1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2 aastat

Tacforius 3 mg/5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

30 kuud

Pärast alumiiniumpakendi avamist: 1 aasta

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PVDC alumiiniumblister või perforeeritud üheannuseline blister, mis on koos kuivatusaineaga alumiiniumkotis.10 kapslit blisterpakendis.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

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

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Takroliimuse immunosupressiivsete toimete põhjal tuleb vältida kapslites sisalduva pulbri inhalatsiooni või otsest kokkupuudet naha või limaskestadega. Kokkupuute korral tuleb pesta nahka ja loputada kahjustatud silma või silmi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

EU/1/17/1244/001
EU/1/17/1244/002
EU/1/17/1244/003
EU/1/17/1244/004
EU/1/17/1244/005
EU/1/17/1244/006

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

EU/1/17/1244/007
EU/1/17/1244/008
EU/1/17/1244/009
EU/1/17/1244/010
EU/1/17/1244/011
EU/1/17/1244/012
EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014

Tacforius 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

EU/1/17/1244/015
EU/1/17/1244/016
EU/1/17/1244/017
EU/1/17/1244/018
EU/1/17/1244/019
EU/1/17/1244/020

Tacforius 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

EU/1/17/1244/021
EU/1/17/1244/022
EU/1/17/1244/023
EU/1/17/1244/024
EU/1/17/1244/025
EU/1/17/1244/026

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. detsember 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 5. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

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

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1244/001 30 kapslit
EU/1/17/1244/002 30 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/003 50 kapslit
EU/1/17/1244/004 50 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/005 100 kapslit
EU/1/17/1244/006 100 x 1 kapsel

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Tacforius 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUMIINIUMKOTT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1244/007 30 kapslit
EU/1/17/1244/008 30 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/009 50 kapslit
EU/1/17/1244/0010 50 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/0011 60 kapslit
EU/1/17/1244/0012 60 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/0013 100 kapslit
EU/1/17/1244/014 100 x 1 kapsel

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Tacforius 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUMIINIUMKOTT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 3 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1244/015 30 kapslit
EU/1/17/1244/016 30 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/017 50 kapslit
EU/1/17/1244/018 50 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/019 100 kapslit
EU/1/17/1244/020 100 x 1 kapsel

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Tacforius 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUMIINIUMKOTT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid
tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 5 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja erkpunast värvainet 4R. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake alla kuivatusainet.

8. KÕLBLIKKUSAEG

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1244/021 30 kapslit
EU/1/17/1244/022 30 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/023 50 kapslit
EU/1/17/1244/024 50 x 1 kapsel
EU/1/17/1244/025 100 kapslit
EU/1/17/1244/026 100 x 1 kapsel

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Tacforius 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUMIINIUMKOTT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tacforius 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid
tacrolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

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

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Üks kord ööpäevas.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Tacforius 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Tacforius 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Tacforius 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

takroliimus (*tacrolimusum*)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tacforius ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tacforius'e võtmist
3. Kuidas Tacforius't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tacforius't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tacforius ja milleks seda kasutatakse

Tacforius sisaldab toimeainet takroliimust. See on immunosupressant. Pärast elundi (maks, neer) siirdamist püüab organismi immuunsüsteem uut organit ära tõugata. Tacforius't kasutatakse teie organismi immuunvastuse kontrollimiseks, et organism saaks siirdatud elundi vastu võtta.

Teile võidakse Tacforius't määrata ka siirdatud maksa, neeru, südame või muu organi jätkuva äratõuke pärssimiseks, kui eelnevalt kasutatud ravi ei suutnud kontrollida siirdamisele järgnenud immuunvastust.

Tacforius't kasutatakse täiskasvanute ravimiseks.

2. Mida on vaja teada enne Tacforius'e võtmist

Tacforius't ei tohi võtta

- kui olete takroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui olete siroliimuse või mõne makroliidantibiootikumi (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Takroliimust koheselt vabastavad kapslid (nt Tacni) ja Tacforius'e toimeainet prolungeeritult vabastavad kapslid sisaldavad mõlemad ühte toimeainet, milleks on takroliimus. Toimeainet koheselt vabastavaid kapsleid võetakse kaks korda ööpäevas, Tacforius'e toimeainet prolungeeritult vabastavaid kapsleid aga üks kord ööpäevas, sest Tacforius'e kapslid võimaldavad takroliimuse prolungeeritud (pikaajalist) vabanemist. Tacforius'e toimeainet prolungeeritult vabastavad kapslid ja takroliimust koheselt vabastavad kapslid ei ole omavahel vahetatavad.

Enne Tacforius'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te võtate mõnda ravimit, mis on mainitud lõigus „Muud ravimid ja Tacforius“;

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksaga;
- kui teil on üle ühe ööpäeva kestnud kõhulahtisus;
- kui teil on tugev kõhuvalu, millega kaasnevad või ei kaasne muud sümptomid nagu külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine;
- kui teil esinevad muutused südame elektrilises aktiivsuses, mida nimetatakse „QT-intervalli pikenedamiseks“;
- kui teil on või on olnud väikseimate veresoonte kahjustus, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks/trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuraks/hemolüütiliseks ureemiliseks sündroomiks. Rääkige oma arstile, kui teil tekib palavik, verevalumid naha all (mis võivad ilmuda punaste punktadena), seletamatu väsimus, segasus, naha või silmade kollasus, vähenenud uriinieritus, nägemiskadu ja krambid (vt lõik 4). Kui takroliimus võetakse koos siroliimuse või everoliimusega, võib nende sümptomite tekkerisk suurenedada.

Vältige taimsete ravimite, nt naistepuna (*Hypericum perforatum*) või muude taimsete ravimite kasutamist, sest need võivad mõjutada Tacforius’ e efektiivsust ja teile vajaliku annuse suurust. Kahtluse korral pidage enne taimsete toodete või ravimite võtmist nõu oma arstiga.

Teie arst peab võib-olla Tacforius’ e annust kohandama.

Te peate oma arstiga regulaarselt ühenduses olema. Teie arst peab võib-olla tegema aeg-ajalt vere-, uriini-, südame- ja silmauringuid, et määrata Tacforius’ e sobivat annust.

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

Ettevaatusabinõud käsitlemiseks

Tuleb vältida kapslites sisalduva pulbri otsest kokkupuudet ükskõik millise kehaosaga, nagu nahk või silmad, või selle sissehingamist. Kokkupuute korral tuleb pesta nahka ja silmi.

Lapsed ja noorukid

Tacforius’ t ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Tacforius

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtatate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Tacforius’ t ei soovitata võtta koos tsüklosporiiniga (teine ravim, mida kasutatakse siirdatud organi äratõuke ennetamiseks).

Kui teil on vaja konsulteerida mõne muu arstiga peale siirdamisspetsialisti, öelge arstile, et võtate takroliimust. Teie arstil võib olla vajalik konsulteerida teie siirdamisspetsialistiga, kui peate kasutama muud ravimit, mis võib suurendada või vähendada takroliimuse sisaldust teie veres.

Tacforius’ e sisaldust veres võivad mõjutada teised ravimid, mida te võtate ning samuti võib Tacforius’ e võtmine mõjutada teiste ravimite sisaldust veres. Seetõttu võib olla vajalik manustamine katkestada, suurendada või vähendada Tacforius’ e annust.

Mõnedel patsientidel on teiste ravimite võtmise ajal suurenenud takroliimuse kontsentratsioon veres. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu neerude häired, närvisüsteemi häired ja südame rütmihäired (vt lõik 4).

Toime Tacforius’ e sisaldusele veres võib avalduda üsna varsti pärast teise ravimi kasutamise alustamist, seetõttu võib olla vajalik jälgida sageli Tacforius’ e sisaldust teie veres alates teise ravimi kasutamise esimestest päevadest ning sageli ravi ajal teise ravimi kasutamise jätkamisel. Mõned teised ravimid võivad põhjustada takroliimuse sisalduse vähenemist veres, mis võib suurendada siiratud

elundi äratõukereaktsiooni riski. Eeskätt peate oma arstile teatama, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud järgmisi ravimeid:

- seenevastased ravimid ja antibiootikumid, eriti niinimetatud makroliidantibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nt ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klotrimasool, isavukonasool, mikonasool, kaspofungiin, telitromütsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin, asitromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin, isoniasiid ja flukloksatsilliin
- letermoviir, mida kasutatakse CMV (inimese tsütomegaloviirus) poolt põhjustatud haiguse ennetamiseks
- HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir), võimendav ravim kobistsitaat ja kombinatsioonitabelid, või HIV mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (efavirens, etraviriin, nevirapiin), mida kasutatakse HIV-infektsiooni puhul
- HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir, kombinatsioon ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiri, elbasviiri/grasopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiriga või ilma), mida kasutatakse C-hepatiidi infektsiooni ravimisel
- nilotiniib ja imatiniib, idelalisiib, tseritiniib, krisotiniib, apalutamiid, ensalutamiid või mitotaan (kasutatakse teatud kasvujate raviks)
- mükofenoolhape, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, et ära hoida transplantaadi äratõuget
- maohaavandite ja maohappe tagasivoolu ravimid (nt omeprasool, lansoprasool või tsimetidiin)
- antiemeetikumid, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks (nt metoklopramiid)
- tsisapriid või antatsiid magneesium-alumiinium-hüdroksiid, mida kasutatakse kõrvetiste raviks
- etüüülöstradioli sisaldavad rasestumisvastased tabletid või muud hormoonravimid, danasooli sisaldavad hormoonravimid
- ravimid, mida kasutatakse kõrgvererõhu või südamehaiguste ravimiseks (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem ja verapamiil)
- rütmihäirete vastased ravimid (amiodaroon), mida kasutatakse arütmia (ebaregulaarsed südamelöögid) raviks
- ravimid, mis on tuntud statiinide nime all ning mida kasutatakse kõrgeenenud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse langetamiseks
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks
- kannabidiol (kasutatakse muu hulgas kepilepsiahoogude raviks)
- metamisool, mida kasutatakse valu ja palaviku raviks
- kortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon, mis kuuluvad põletike raviks ja immuunsüsteemi pärssimiseks (nt siiriku äratõukereaktsiooni puhul) kasutatavate kortikosteroidide rühma
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks
- naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) või *Schisandra sphenanthera* ekstrakte sisaldavad taimsed preparaadid

Öelge oma arstile, kui te saate C-hepatiidi ravi. C-hepatiidi ravimite kasutamine võib muuta teie maksafunktsiooni ja mõjutada takroliimuse sisaldust veres. Olenevalt C-hepatiidi raviks määratud ravimitest võib takroliimuse kontsentratsioon veres väheneda või suurened. Pärast C-hepatiidi ravi alustamist võib teie arstil olla vajalik jälgida hoolikalt takroliimuse sisaldust veres ja vajadusel Tacforius' e annust kohendada.

Teatage oma arstile, kui te võtate või peate võtma ibuprofeeni (kasutatakse palaviku, põletiku ja valu korral), antibiootikume (kotrimoksasool, vankomütsiin või aminoglükosiid-antibiootikumid, nagu gentamütsiin), amfoteritsiin B-d (kasutatakse seennakkuse ravimiseks) või viirusevastaseid ravimeid (nt atsikloviiri, gantsikloviiri, tsidofoviiri, foskarnet). Nende ravimite võtmisel koos Tacforius'ega võivad süveneda neeru- või närvisüsteemi probleemid.

Öelge oma arstile, kui te võtate siroliimust või everoliimust. Kui takroliimus võetakse koos siroliimuse või everoliimusega, võib suurendada risk trombootilise mikroangiopaatia, trombootilise trombotsütopeenilise purpura ja hemolüütilise ureemilise sündroomi tekkeks (vt lõik 4).

Arst peab teadma ka seda, kui te võtate Tacforius'ega samaaegselt kaaliumipreparaate või teatud diureetikume, mida kasutatakse südamepuudulikkuse, kõrgvererõhu ja neeruhaiguste raviks (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon) ning antibiootikume trimetoprim või kotrimoksasool, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust teie veres; mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA-d, nt ibuprofeen), mida kasutatakse palaviku, põletiku ja valu puhul; antikoagulante (vere vedeldajaid) või suukaudseid diabeediravimeid.

Kui te vajate mõnda vaksineerimist, teatage sellest eelnevalt oma arstile.

Tacforius koos toidu ja joogiga

Vältige Tacforius'e kasutamise ajal griipi (ka greibimahla), sest see võib muuta ravimisisaldust veres.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Tacrolimus eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Tacforius'e kasutamise ajal last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esineb pärast Tacforius'e võtmist pearinglust või unisust või probleeme nägemisega. Neid toimeid esineb sagedamini, kui te tarvitate ka alkoholi.

Tacforius sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Tacforius 5 mg kapslid sisaldavad erkpunast värvainet 4R

See võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Tacforius't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimit tohib välja kirjutada arst, kel on kogemusi transplantatsioonipatsientide raviga.

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

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

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

sõltuvalt siirdatud elundist. Äratõuke ravimiseks võib kasutada samu annuseid.

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

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

Te peate võtma Tacforius't iga päev nii kaua, kuni te vajate siiratud organi äratõuke ennetamiseks immunosupressiooni. Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust.

Tacforius't võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas hommikul. Võtke Tacforius't tühja kõhuga või 2...3 tundi pärast sööki. Oodake vähemalt tund aega enne järgmist toidukorda. Võtke kapslid sisse kohe pärast blisterpakendist eemaldamist. Kapslid tuleb neelata **tervelt** koos klaasi veega. Fooliumkotis olevat kuivatusainet ei tohi alla neelata.

Kui te võtate Tacforius't rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Tacforius't võtta

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

Kui te lõpetate Tacforius'e võtmise

Tacforius-ravi lõpetamisel võib suurenedada siiratud organi äratõuke oht. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Mõned infektsioonid võivad olla rasked või surmavad ja sealhulgas võivad tekkida infektsioonid, mida põhjustavad bakterid, viirused, seened, parasiidid või teised infektsioonid.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, sealhulgas:

- palavik, köha, kurguvalu, nõrkus või üldine halb enesetunne
- mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need võivad olla põhjustatud väga haruldasest ja raskest ajuinfektsioonist, mis võib olla surmav (progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia või PML)

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

Teatage oma arstile kohe, kui teil on või kui te kahtlustate endal ükskõik millist järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Tõsised sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Seedetrakti perforatsioon: tugev kõhuvalu koos muude sümptomitega, nagu külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine, või ilma.
- Siirdatud elundi ebapiisav talitlus.
- Ähmane nägemine.

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

- Trombootiline mikroangiopaatia (väikseimate veresoonte kahjustus), sealhulgas hemolüütilis-ureemiline sündroom, järgmiste sümptomitega seisund: vähene uriinieritus või uriinipeetus (äge neerupuudulikkus), äärmuslik väsimus, naha või silmade kollaseks muutumine (ikterus) ja ebanormaalne verevalumite tekkimine või veritsemine ja infektsiooni nähud.

Tõsised harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1 000-st):

- Trombootiline trombotsütopeeniline purpur: seisund, millega kaasneb väikseimate veresoonte kahjustus ja millele on iseloomulikud palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad avalduda punaste täppidena, koos või ilma seletamatu äärmusliku väsimuse, segasuse, naha või silmade kollaseks muutumisega (ikterus) ja ägeda neerupuudulikkuse sümptomitega (vähene uriinieritus või uriinipeetus), nägemiskaotus ja krambihood.
- Toksiline epidermaalne nekrolüüs: naha või limaskestade erosioon ja villidega kattumine, naha punetus ja turse naha koorumisega keha suurtel aladel.
- Pimedus.

Tõsised väga harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- Stevensi-Johnsoni sündroom: seletamatu laialt levinud nahavalu, näoturset, tõsine haigestumine villidega nahal, suus, silmades ja suguelunditel, nõgestõbi, keele turse, punane või lilla edasileviv nahalööve, naha koorumine.
- *Torsades de pointes*: südame löögisageduse muutus, millega võivad kaasneda, kuid ei pruugi sellised sümptomid nagu rindkerevalu (stenokardia), minestustunne, peapööritus või iiveldus, südamepekslemine (südamelöökide tundmine) ja hingamisraskus.

Tõsised kõrvaltoimed – esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Oportunistlikud infektsioonid (bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid ja algloomadest tingitud infektsioonid): pikaajaline kõhulahtisus, palavik ja kurguvalu.
- Hea- ja pahaloomulisi kasvajaid on esinenud ravi järgselt immunosupressiooni tõttu.
- Esinenud on isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (väga raskekujuline vere punaliblede arvu vähenemine), hemolüütilise aneemia (vere punaliblede vähenemine nende ebanormaalse lagunemise tõttu koos väsimusega) ja febrilise neutropeeniga (infektsioonidega võitlevate üht tüüpi vere valgeliblede vähenemine koos palavikuga) juhtumitest. Nende kõrvaltoimete täpne esinemissagedus ei ole teada. Teil ei pruugi sümptomeid olla või olenevalt teie seisundi raskusest võib tekkida: väsimus, apaatia, ebanormaalne nahakahvatus, õhupuudus, pearinglus, peavalu, valu rinnus ning käe- ja jalalabade külmatunne.
- Agranulotsütoosi juhtumid (vere valgeliblede raskekujuline vähenemine koos suuhaavandite, palaviku ja infektsiooni(de)ga. Teil ei pruugi sümptomeid olla või teil võib äkki tekkida palavik, vappkülm ja kurguvalu.
- Allergilised ja anafülaktilised reaktsioonid järgmiste sümptomitega: äkki tekkiv sügelev lööve (nõgestõbi), käte, jalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõri turse (mis võib tekitada neelamis- või hingamisraskusi) ja minestustunne.
- Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES): peavalu, segasus, meeleolu muutused, krambid ja nägemishäired. Need võivad olla mõnedel takroliimusega ravitud patsientidel esinenud häire, pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) nähud.
- Nägemisnärvine neuropaatia (nägemisnärvide häire): probleemid nägemisega, nagu nägemise ähmastumine, värvide nägemise muutus, nägemisteravuse muutus või nägemisvälja piiratus.

Allpool loetletud kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast Tacforius'e saamist ja võivad olla tõsised:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st)

- Veresuhkru taseme tõus, suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse suurenemine
- Unehäired
- Värisemine, peavalu
- Vererõhu tõus
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
- Kõhulahtisus, iiveldus
- Neeruprobleemid

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Vererakkude arvu vähenemine (trombotsüüdid, vere puna- või valgelibled), vere valgeliblede arvu suurenemine, vere punaliblede arvu muutused (vereanalüüsides põhjal)

- Vere magneesiumi-, fosfaadi-, kaaliumi-, kaltsiumi- või naatriumisisalduse vähenemine, vedeliku ülekoormus, kusihaape või lipiidide sisalduse suurenemine veres, söögiisu vähenemine, vere suurenenud happesus, muud veresoolade muutused (on täheldatud vereproovides)
- Ärevusnähud, segasus ja desorientatsioon, depressioon, meeleolu muutused, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired
- Krambid, teadvuse häired, käte ja jalgade tuimus ja surisemistunne (mõnikord valulik), pearinglus, kirjaoskuse vähenemine, närvisüsteemi häired
- Suurenenud valgustundlikkus, silma kahjustused
- Kohin kõrvus
- Südame pärgarterite ahenemine, kiirem südametegevus
- Verejooks, veresoonte osaline või täielik sulgus, vererõhu langus
- Hingeldus, kopsukoe muutus, vedeliku kogunemine ümber kopsu, neelupõletik, köha, gripilaadsed sümptomid
- Põletikud või haavandid, mis põhjustavad kõhuvalu või kõhulahtisust, seedetrakti verejooks, suuõõne põletikud või haavandid, vedeliku kogunemine kõhuõõnes, oksendamine, kõhuvalu, seedehäire, kõhukinnisus, puhitus, kõhu suurenemine, vedel iste, maohäired
- Sapijuha haigused, nahakollasus maksaprobleemide tõttu, maksakoe kahjustus ja maksapõletik
- Sügelus, lööve, juuste väljalangemine, akne, suurenenud higistamine
- Liigesevalu, jäsemete valu, selja- ja jalgade valu, lihasspasmid
- Neerutalitluse langus, uriinierituse vähenemine, urineerimishäired või valulik urineerimine
- Üldine nõrkus, palavik, tursed (vedeliku kogunemine), valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfaasi (ensüüm) sisalduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, temperatuuritaju häired

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

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

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

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

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- Lihasnõrkus

- Muutused ehhokardiogrammis
- Maksapuudulikkus
- Valulik urineerimine koos vere ilmumisega uriini
- Rasvkoe hulga suurenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Tacforius't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Kõik toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid tuleb ära kasutada ühe aasta jooksul pärast alumiiniumpakendi avamist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tacforius sisaldab

- Toimeaine on takroliimus.
Üks Tacforius 0,5 mg kapsel sisaldab 0,5 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Tacforius 1 mg kapsel sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Tacforius 3 mg kapsel sisaldab 3 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Tacforius 5 mg kapsel sisaldab 5 mg takroliimust (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on:
Kapsli sisu
Hüpromelloos 2910, etüülselluloos, laktoos, magneesiumstearaat.
Kapsli kest
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid: punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), želatiin.
Tacforius 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid: punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), must raudoksiid (E172), erkpunane värvaine 4R (E124), želatiin.
Trükitint
Šellak, propüleenglükool, must raudoksiid (E172), kaaliumhüdroksiid.

Kuidas Tacforius välja näeb ja pakendi sisu

Tacforius 0,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Kõvad želatiinkapslid, mille helekollasele kapslikattele on trükitud „TR” ja heleoranžile kapslikehale „0,5 mg”.

Tacforius 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Kõvad želatiinkapslid, mille valgele kapslikattele on trükitud “TR” ja heleoranžile kapslikehale “1 mg”.

Tacforius 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Kõvad želatiinkapslid, mille heleoranžile kapslikattele on trükitud “TR” ja heleoranžile kapslikehale 3 mg”.

Tacforius 5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Kõvad želatiinkapslid, mille hallikaspunasele kapslikattele on trükitud “TR” ja heleoranžile kapslikattele “5 mg”.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Kapslid on 10 kaupa blistrites või perforeeritud üheannuselistes blistrites, mis on omakorda pakendatud kuivatusainet sisaldavasse kaitsvasse fooliumkotti. Pakendis on 30, 50 või 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit blistrites või 30 x 1, 50 x 1 ja 100 x 1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Tacforius 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

Kapslid on 10 kaupa blistrites või perforeeritud üheannuselistes blistrites, mis on omakorda pakendatud kuivatusainet sisaldavasse kaitsvasse fooliumkotti. Pakendis on 30, 50, 60 või 100 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit blistrites või 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 ja 100 x 1 toimeainet prolungeeritult vabastavat kõvakapslit perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootjad

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
74770
Tšehhi Vabariik

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

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13

4042 Debrecen
Ungari

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Nordic Pharma, S.A.U.
Tel.: +34 916404041

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy

Tel: +39 028917981

Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: **Error! Hyperlink reference not valid..**