

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen kapseli sisältää 51,09 mg laktoosia.
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen kapseli sisältää 102,17 mg laktoosia.
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 3 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen kapseli sisältää 306,52 mg laktoosia.
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

Jokainen kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 5 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Jokainen kapseli sisältää 510,9 mg laktoosia.
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

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

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

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

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

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

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen munuais- tai maksasiirteen saaneilla aikuisilla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen siirteen hyljinnän hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Erimuotoisia suun kautta otettavia takrolimuusivalmisteita ei saa vaihtaa keskenään ilman lääkärin valvontaa. Suun kautta otettavien takrolimuusivalmisteiden vaihtaminen epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa valmisteeseen, jonka vapautuminen tapahtuu eri tavalla, ei ole turvallista. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan siirteen hyljintään tai haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon.

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

Annostus

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

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

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

Munuaissiirteen hyljinnän ehkäisy

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

Maksasiirteen hyljinnän ehkäisy

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

Siirtyminen Prograf-valmisteesta Advagrafiin

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

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

Siirtyminen siklosporiinihoidosta takrolimuusihoitoon

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito

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

Allograftisiirteen hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito sydämensiirron jälkeen

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito muiden allogeenisten elinsiirtojen jälkeen

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

Lääkepitoisuuksien seuranta (Therapeutic drug monitoring)

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

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Julkaistussa kirjallisuudessa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde on Advagrafilla ja Prografilla samanlainen.

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

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Rotu

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Yliherkkyys muille makrolideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

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

CYP3A4:n estäjät

CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi suurentaa veren takrolimuusipitoisuuksia ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten nefrotoksisuutta, neurotoksisuutta ja QT-ajan pidentymistä. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten ritonaviirin, kobisistaatin, ketokonatsolin, itrakonatsolin,

posakonatsolin, vorikonatsolin, telitromysiinin, klaritromysiinin tai josamysiinin) samanaikaista käyttöä takrolimuusin kanssa suositellaan välttämään. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä) elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana. Myös potilaan munuaistoimintaa, EKG:tä (mukaan lukien QT-aika) ja kliinistä tilaa on seurattava tiiviisti. Annoksen säätäminen on tehtävä potilaan yksilöllisen tilanteen perusteella. Hoidon aloitusvaiheessa annosta voi olla tarpeen pienentää välittömästi (ks. kohta 4.5).

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

CYP3A4:n induktorit

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

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

P-glykoproteiini

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

Rohdosvalmisteet

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

Muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Rokotukset

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

Munuaistoksisuus

Takrolimuusi voi heikentää munuaisten toimintaa elinsiirteen saaneilla potilailla. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ilman aktiivista hoitoa voi kehittyä krooniseksi munuaisten vajaatoiminnaksi. Munuaisten vajaatoimintapotilaita on seurattava tiiviisti, sillä takrolimuusin annostusta voidaan joutua pienentämään. Munuaistoksisuuden riski voi suurentua, jos takrolimuusia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden käyttöön liittyy munuaistoksisuutta (ks. kohta 4.5). Takrolimuusin

samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä ja munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti, ja annostuksen pienentämistä on harkittava, jos munuaistoksisuutta ilmenee.

Maha-suolikanavan häiriöt

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

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

Sydämeen liittyvät häiriöt

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

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

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä ja muita pahanlaatuisia kasvaimia, kuten ihosyöpiä ja Kaposin sarkoomaa (ks. kohta 4.8).

Samanaikaisesti annettu immunosuppressiivisten aineiden, kuten antilymfosyyttisten vasta-aineiden (esim. basiliksimabi, daklitsumabi) yhdistelmä, lisää EBV:hen liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskiä. EBV- Viral Capsid Antigen (VCA)-negatiivisilla potilailla on todettu olevan suurentunut lymfoproliferatiivisten häiriöiden riski. Tästä syystä tämän ryhmän potilaiden EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen Advagraf-hoidon aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista seurantaa EBV-PCR:ää apuna käyttäen. EBV-PCR-tulos saattaa olla positiivinen kuukausien ajan eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Kaposin sarkoomaa, mukaan lukien aggressiivista tautimuotoa ja kuolemaan johtaneita tapauksia. Joissakin tapauksissa Kaposin sarkooman regressiota on havaittu immunosuppression voimakkuuden vähentämisen jälkeen.

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

Kuten muidenkin tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän vaara on tuntematon.

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

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

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

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

Silmien häiriöt

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

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

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

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

Puhdas punasoluaplasia

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

Erityisryhmät

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

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

Apuaineet

Advagraf-kapselit sisältävät laktoosia, joten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Advagraf-kapseleiden merkitsemisessä käytetty painomuste sisältää soijalesitiiniä. Maapähkinälle tai soijalle yliherkkien potilaiden kohdalla yliherkkyyriski ja sen vakavuus tulee suhteuttaa Advagrafin käytöstä saatavaan hyötyyn. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Takrolimuusiin vaikuttavat lääkevalmisteet

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

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Valmisteet, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia: aminoglykosidit, gyraasinestäjät, vankomysiini, sulfametoksatsoli + trimetopriimi, NSAID-lääkkeet, gansikloviiri, asikloviiri, amfoterisiini B, ibuprofeeni, sidofoviiri, foskarneetti	Voivat voimistaa takrolimuusin nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia.	Takrolimuusin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, munuaistoimintaa ja muita haittavaikutuksia on seurattava ja takrolimuusiannosta muutettava tarvittaessa.
Voimakkaat CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. telitromysiini, troleandomysiini, klaritromysiini, josamysiini), HIV-proteasinestäjät (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), HCV-proteasinestäjät (esim. telapreviiri, bosepreviiri, sekä ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviiria), nefatsodoni, farmakokineettinen tehoste kobisistaatti, sekä kinaasinestäjät idelalisibi ja seritinibi. Voimakkaita yhteisvaikutuksia on todettu myös makrolidiantibiootti erytromysiinin kanssa	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. nefrotoksisuuden, neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä, mikä vaatii tiivistä seurantaa [ks. kohta 4.4]. Takrolimuusipitoisuuksien nopeaa ja voimakasta nousua voi esiintyä jo 1–3 vuorokauden kuluttua yhteiskäytöstä takrolimuusiannoksen välittömästi pienentämisestä huolimatta. Kokonaisaltistus takrolimuusille voi suurentua > 5-kertaiseksi. Ritonaviiriyhdistelmiä käytettäessä altistus takrolimuusille voi suurentua > 50-kertaiseksi. Takrolimuusiannoksen pienentäminen voi olla tarpeen lähes kaikille potilaille, ja takrolimuusihoiton tilapäinen keskeyttäminen voi myös olla tarpeen. Veren takrolimuusipitoisuuksiin kohdistuva vaikutus voi säilyä useita päiviä yhteiskäytön päätyttyä.	Samanaikaista käyttöä suositellaan välttämään. Jos voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on välttämätöntä, on harkittava takrolimuusiannoksen jättämistä väliin voimakkaan CYP3A4:n estäjän käytön aloituspäivänä. Takrolimuusihoito aloitetaan uudelleen seuraavana päivänä veren takrolimuusipitoisuuteen perustuvalla pienemmällä annoksella. Takrolimuusiannoksen ja/tai annosvälin muutokset on toteutettava yksilöllisesti, ja niitä on tarvittaessa säädettävä takrolimuusin minimipitoisuuksien perusteella. Minimipitoisuudet on tarkistettava hoidon aloitusvaiheessa, niitä on seurattava hoidon aikana (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua) ja ne on tarkistettava uudelleen CYP3A4-estäjähoidon päätyttyä. Hoidon päättymisen jälkeen sopiva takrolimuusiannos ja annosväli on määritettävä veren takrolimuusipitoisuuksien perusteella. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Kohtalaiset tai heikot CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, isavuonatsoli, klotrimatsoli, mikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. atsitromysiini), kalsiuminestäjät (esim. nifedipiini, nikardipiini,	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä [ks. kohta 4.4].	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä). Takrolimuusiannosta on pienennettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2].

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

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Kaspofungiini	Voi pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei ole vahvistettu.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Kannabidioli (P-gp-estäjä)	Takrolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksista, joissa veren takrolimuusipitoisuus suurenee. Tämä saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin estymisestä, mikä johtaa takrolimuusin biologisen hyötyosuuden kasvuun.	Takrolimuusia ja kannabidiolia on annettava varoen, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia ja säädä tarvittaessa takrolimuusiannosta [ks. kohdat 4.2 ja 4.4].
Valmisteet, joilla tiedetään olevan suuri affiniteetti plasman proteiineihin, esim: steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID), suun kautta otettavat antikoagulantit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet	Takrolimuusi sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin. Yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden sellaisten aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri affiniteetti plasman proteiineihin, on otettava huomioon.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2].
Prokineettiset aineet: metoklopramidi, simetidiini ja magnesiumalumiinihydroksidi	Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä.	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta pienennettävä tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.
Kortikosteroidit ylläpitoannoksina	Voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä [ks. kohta 4.4].	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.
Prednisoloni tai metyyliprednisoloni suurina annoksina	Akuutin hyljinnän hoitoon annettuna voivat vaikuttaa veren takrolimuusipitoisuuksiin (suurentavasti tai pienentävästi).	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa.
Suoraan vaikuttavat viruslääkkeet (DAA)	Voivat vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan maksan toiminnassa DAA-hoidon aikana tapahtuvien,	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
	hepatiittiviruksen poistumiseen liittyvien muutosten kautta. Veren takrolimuusipitoisuuksien laskua voi esiintyä. Joidenkin DAA-lääkkeiden CYP3A4-estovaikutus voi kuitenkin kumota tämän vaikutuksen tai suurentaa veren takrolimuusipitoisuuksia.	tarvittaessa tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi.

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

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

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

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

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

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäten siten hormonalistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskauden-ehkäisy menetelmistä.

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Naisilta saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Vastasyntyneillä on riski saada hyperkalemia (esim. ilmaantuvuus vastasyntyneillä 7,2 % eli 8 vastasyntyneellä 111:stä), joka

tavallisesti paranee itsestään. Takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittatapahtumien varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen [EUPAS37025] tulokset

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa analysoitiin 2 905 raskautta Transplant Pregnancy Registry International (TPRI) -rekisteristä. Tutkimuksessa arvioitiin raskauden lopputuloksia takrolimuusihoitoa saaneilla naisilla (383 prospektiivisesti raportoitua tapausta; potilaista 247 oli saanut munuaissiirteen ja 136 maksasiirteen) ja muita immunosuppressiolääkkeitä saaneilla naisilla. Rajallisten tietojen (289 prospektiivisesti raportoitua raskautta, joissa takrolimuusialtistus tapahtui ensimmäisellä raskauskolmanneksella) perusteella tutkimustuloksissa ei ollut viitteitä merkittävien epämuodostumien riskin suurentumisesta. Takrolimuusihoitoa saaneilla naisilla todettiin enemmän keskenmenoja kuin muita immunosuppressiolääkkeitä saaneilla naisilla. Takrolimuusihoitoa saaneilla munuaisensiirtopotilailla esiintyi myös enemmän pre-eklampsiaa. Yleisesti ottaen näiden lopputulosten riskeistä ei kuitenkaan voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä riittämättömän näytön takia. Takrolimuusille altistuneiden munuais- ja maksansiirtopotilaiden elävänä syntyneistä vauvoista 45–55 % oli keskosia ja suurin osa (75–85 %) oli normaalipainoisia gestatioaikaa nähden. Tulokset olivat suurelta osin samanlaisia muita immunosuppressiolääkkeitä saaneilla, mutta tietojen rajallisuuden takia voitiin tehdä vain rajallisia johtopäätöksiä.

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Infektiot

Kuten on tunnettua muiden voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kohdalla, myös takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut riski saada jokin infektio (virus-, bakteeri-, sieni-

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

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

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)
Immunosuppressiivisia lääkkeitä saavilla potilailla on suurentunut riski saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt, pahanlaatuiset ihokasvaimet ja Kaposin sarkooma, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

Veri ja imukudos

yleinen:	anemia, trombositopenia, leukopenia, poikkeavat tulokset punasoluanalyseissä, leukosytoosi
melko harvinainen:	koagulopatiat, pansytopenia, neutropenia, poikkeavat tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä, tromboottinen mikroangiopatia
harvinainen:	tromboottinen trombositopeeninen purppura, hypoprotrombinemia
tuntematon:	puhdas punasoluplasia, agranulosytoosi, hemolyytinen anemia, kuumeinen neutropenia

Immuunijärjestelmä

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

Umpieritys

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

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

Hermosto

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

Silmät

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

Kuulo ja tasapainoelin

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

Sydän

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

Verisuonisto

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Munuaiset ja virtsatiet

hyvin yleinen:	munuaisten toiminnan heikentyminen
yleinen:	munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, toksinen nefropatia, tubulusnekroosi, virtsaamishäiriöt, oliguria, virtsarakko- ja virtsaputkioireet

melko harvinainen: hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, anuria
hyvin harvinainen: nefropatia, virtsarakon verenvuoto

Sukupuolielimet ja rinnat

melko harvinainen: kivuliaat kuukautiset (dysmenorrea) ja verenvuoto kohdusta

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Tutkimukset

hyvin yleinen: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset
yleinen: veren AFOS-arvon nousu, painon nousu
harvinainen: amylaasipitoisuuden nousu, poikkeavat EKG-löydökset, painon lasku, sykkeen/pulssin poikkeavuudet tutkimuksissa, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen
hyvin harvinainen: poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot

yleinen: siirrännäisen toimintahäiriöt

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään hemofiltration tai -diafiltration avulla yksittäisillä potilailla, joiden plasman lääkepitoisuudet ovat olleet hyvin suuret. Jos toksinen annos on otettu suun

kautta, pian lääkkeenoton jälkeen toteutettava mahahuuhtelu ja/tai adsorboivien aineiden (kuten lääkehiilen) anto voi olla eduksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Takrolimuusin vaikutukset näyttävät molekyyllitasolla välittyvän sytosolin proteiiniin (FKBP12) sitoutumisen kautta, joka on syy yhdisteen kertymiseen solun sisään. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu spesifisesti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa. Tämä johtaa kalsiumista riippuvaan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen, jolloin myös erillisen sytokiinin geenien sarjan transkriptio estyy.

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

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

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

Maksansiirto

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

Munuaisensiirto

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

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

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

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

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin oraalista Prograf-valmistetta, käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirronjälkeisen vuoden aikana raportoitiin akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuuden olevan pienempi takrolimuusia saaneilla potilailla kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (11,5 % vs. 22,6 %), ja kroonisen hyljinnän, eli obliteroivan bronkioliitin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 %.

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

Kaksi tutkimuskeskusta käsittävässä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin tavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %.

Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsiirrosta.

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

Haimansiirto

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

Ohutsuolensiiirto

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

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

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

Metabolia

Takrolimuusi metaboloituu laajalti maksassa, pääasiassa sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) ja sytokromi P450 3A5:n (CYP3A5) kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Näistä vain yhdellä on *in vitro* todettu takrolimuusin kaltaista immunosuppressiivista vaikutusta. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista vaikutusta. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä pitoisuuksina systeemisessä verenkierrossa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen vaikutukseen.

Erittyminen

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä kokoveren pitoisuuksista arvioitu kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 2,25 l/h. Aikuisilla maksansiirtopotilailla havaitut arvot ovat olleet 4,1 l/h, munuaissiirtopotilailla 6,7 l/h ja sydänsiirtopotilailla 3,9 l/h. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurettavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, sekä kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta. Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia. Kun ^{14}C -leimattua takrolimuusia annettiin laskimoon tai suun kautta, valtaosa radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 2 % radioaktiivisuudesta erittyi

virtsaan. Alle 1 % takrolimuusista erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen ja virtsaan. Tämä viittaa siihen, että takrolimuusi eliminoituu lähes täysin metaboliittien muodossa. Eliminaatio tapahtuu lähinnä sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaniineilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Annettaessa takrolimuusia laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1–1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QT-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet olivat yli 150 ng/ml, mikä on yli 6 kertaa suurempi kuin Advagrafilla elinsiirroissa todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

Rotilla ja kaniineilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle merkitsevää toksisuutta. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja jälkeläisten syntymäpaino, elinkelpoisuus ja kasvu heikkenivät. Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömäärää ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi
Etyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Natriumlauryylisulfaatti
Liivate.

Painomuste (Opacode S-1-15083):

Shellakka
Lesitiini (soija)
Simetikoni
Punainen rautaoksidi (E172)
Hydroksipropyyliselluloosa.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Alumiinipussin avaamisen jälkeen: 1 vuosi

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

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

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

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

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

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

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

EU/1/07/387/001

EU/1/07/387/002

EU/1/07/387/009

EU/1/07/387/014

EU/1/07/387/015

EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

EU/1/07/387/003

EU/1/07/387/004

EU/1/07/387/005

EU/1/07/387/006

EU/1/07/387/017

EU/1/07/387/018

EU/1/07/387/019

EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

EU/1/07/387/011

EU/1/07/387/012

EU/1/07/387/013

EU/1/07/387/021

EU/1/07/387/022

EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Advagraf 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 0,5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO Advagraf 1 mg kova depotkapseli****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Advagraf 1 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Advagraf 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 1 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 1 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 1 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO Advagraf 3 mg kova depotkapseli****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Advagraf 3 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 3 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Advagraf 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 3 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 3 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 3 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO Advagraf 5 mg kova depotkapseli****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Advagraf 5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja jäämiä soijalesitiinistä. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerran vuorokaudessa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä niele kuivausainetta.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Advagraf 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS Advagraf 5 mg kova depotkapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Advagraf 5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

LÄPIPAINOPAKKAUSTEN PUSSEISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Advagraf 5 mg kova depotkapseli
takrolimuusi
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

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

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

Astellas Pharma Europe B.V.

Kerran vuorokaudessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Advagraf 0,5 mg depotkapseli, kova

Advagraf 1 mg depotkapseli, kova

Advagraf 3 mg depotkapseli, kova

Advagraf 5 mg depotkapseli, kova

takrolimuusi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Advagraf on ja mihin sitä käytetään

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

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

Advagrafia käytetään aikuisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Advagrafia

Älä ota Advagrafia

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

Varoitukset ja varotoimet

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

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Advagraf-valmistetta:

- jos käytät jäljempänä kohdassa Muut lääkevalmisteet ja Advagraf mainittuja lääkkeitä
- jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja
- jos sinulla on yli vuorokauden kestävä ripulia

- jos sinulla on kovaa vatsakipua, johon saattaa liittyä muita oireita, kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia tai oksentelua
- jos sinulla on muutoksia sydämen sähköisessä aktiviteetissa (tätä kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi)
- jos sinulla on tai on ollut pienten verisuonten vaurioita, joita kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi / tromboottiseksi trombositopeniseksi purppuraksi / hemolyyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi. Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu kuumetta, mustelmia ihon alla (jotka voivat näkyä punaisina pisteinä), selittämätöntä väsymystä, sekavuutta, ihon tai silmien keltaisuutta, virtsanerityksen vähenemistä, näön heikkenemistä ja kouristuksia (ks. kohta 4). Kun takrolimuusia otetaan yhdessä sirolimuusin tai everolimuusin kanssa, näiden oireiden kehittymisen riski voi kasvaa.

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

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan Advagraf-annostasi.

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

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

Käsittelyä koskevat varotoimet:

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Advagraf

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

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

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

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

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

Vaikutus veren Advagraf-pitoisuuksiin voi olla havaittavissa hyvin pian toisen lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen, joten veren Advagraf-pitoisuuden tiheä ja jatkuva seuranta voi olla tarpeen toisen lääkkeen käytön aloittamista seuraavien päivien aikana ja myös toisen lääkkeen käytön jatkuessa. Jotkin toiset lääkkeet voivat pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia, ja tämä voi suurentaa siirteiden hyljinnän riskiä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sienilääkkeitä ja antibiootteja, erityisesti ns. makrolidiantibiootteja, joita käytetään infektioiden hoitoon esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, klotrimatsoli, isavukonatsoli, mikonatsoli, kaspofungiini, telitromysiini, erytromysiini, klaritromysiini, josamysiini, atsitromysiini, rifampisiini, rifabutiini, isoniatsidi ja flukloksasilliini
- letermoviiriä, jota käytetään sytomegaloviruksen aiheuttaman sairauden ehkäisyyn
- HIV-proteaasin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), tehostelääke kobisistaattia ja yhdistelmätabletteja, joita käytetään HIV-infektion hoitoon, eli ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (efavirensi, etraviriini, nevirapiini)
- HCV-proteaasin estäjiä (esim. telapreviiri, bosepreviiri, ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmä joko dasabuviirin kanssa tai ilman sitä, elbasviiri/gratsopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri), joita käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon
- nilotinibiä ja imatinibiä, idelalisibia, seritinibiä, kritsotinibia, apalutamidia, entsalutamidia tai mitotaania, joita käytetään tiettyjen syöpien hoitoon
- mykofenolihappoa, jota käytetään immuunijärjestelmän heikentämiseen ja sitä kautta siirteen hylkimisen estoon
- mahahaavan ja happorefluksin hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. omepratsoli, lansopratsoli tai simetidiini)
- antiemeettejä, joita käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (esim. metoklopramidi)
- sisapridia tai magnesiumalumiinihydroksidia (näistä lääkkeitä)
- ehkäisytabletteja tai muita etinyyliestradiolia sisältäviä hormonivalmisteita tai danatsolia sisältäviä hormonivalmisteita
- korkean verenpaineen tai sydäntautien hoitoon käytettäviä lääkkeitä (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi ja verapamiili)
- sydämen epäsäännöllisen rytmin säätelyyn käytettäviä rytmihäiriölääkkeitä (amiodaroni)
- ”statiineiksi” kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kohonneiden kolesterolin ja triglyseridiarvojen hoitoon
- karbamatsapiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (epilepsialääkkeitä)
- metamsolia, jota käytetään kivun ja kuumeen hoitoon
- prednisolonia ja metyyliprednisolonia, jotka ovat kortikosteroideja, joita käytetään tulehdusten hoitoon tai immuunijärjestelmän heikentämiseen (esim. elinsiirteen hyljinnässä)
- nefatsodonia (masennuslääkettä)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita
- kannabidioli (käyttöaiheena muun muassa kohtausten hoito).

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

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

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

Lääkärin tulee myös tietää, jos käytät kaliumlisiä tai tiettyjä nesteidenpoistolääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, kohonneen verenpaineen ja munuaissairauden hoitoon (esim. amiloridi, triamtereeni tai spironolaktoni) tai antibiootteja, jotka sisältävät trimetopriimia tai kotrimoksatsolia, jotka voivat nostaa kaliumin pitoisuutta veressä, kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon käytettäviä,

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

Jos tarvitset jonkin rokotuksen, kerro siitä lääkärille etukäteen.

Advagraf ruuan ja juoman kanssa

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

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Eräässä tutkimuksessa arvioitiin raskauden lopputuloksia takrolimuusihoitoa saaneilla ja muita immunosuppressiivisiä lääkkeitä saaneilla naisilla. Tästä tutkimuksesta saatu näyttö ei riittänyt johtopäätösten tekemiseen, mutta takrolimuusihoitoa saaneilla maksan- ja munuaisensiirtopotilailla esiintyi enemmän keskenmenoja. Munuaisensiirtopotilailla esiintyi myös enemmän raskauden aikana tai synnytyksen jälkeen kehittynyttä pitkäaikaisesti kohonnutta verenpainetta, johon liittyi proteiinin erittymistä virtsaan (tila, jota kutsutaan pre-eklampsiaksi eli raskausmyrkytykseksi). Advagraf-valmisteen käytön yhteydessä ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Advagraf sisältää laktoosia, natriumia ja lesitiiniä (soija)

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

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

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

3. Miten Advagrafia otetaan

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

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

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

0,10 – 0,30 mg/painokilo/vrk.

Hyljinnän hoidossa saatetaan käyttää samaa annosta.

Annos riippuuyleistilastasi ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä.

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

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

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

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

Jos otat enemmän Advagrafia kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Advagrafia

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

Jos lopetat Advagrafin käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Advagrafin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Advagraf heikentää elimistön omia puolustusmekanismeja (immuunijärjestelmää), minkä seurauksena elimistön puolustuskyky infektioita vastaan ei ole yhtä hyvä kuin normaalisti. Tämän vuoksi saatat olla tavallista alttiimpi infektioille Advagrafia käyttäessäsi.

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

Kerro heti lääkärille, jos saat infektion oireita, kuten:

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

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

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

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

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

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

- Tromboottinen mikroangiopatia (pienien verisuonten vaurioituminen), mukaan lukien hemolyttis-ureeminen oireyhtymä: tila, johon liittyy seuraavia oireita: virtsanerityksen puute

tai vähäisyys (akuutti munuaisten vajaatoiminta), kova väsymys, ihon ja silmien keltaisuus ja epätavalliset mustelmat tai verenvuodot ja tulehdukseen viittaavat merkit.

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

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

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

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

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

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

Advagraf-hoidon jälkeen voi esiintyä myös seuraavia haittavaikutuksia, ja ne voivat olla vakavia:

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

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

- Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa.
- Ripuli, pahoinvointi.
- Munuaisvaivat.

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

- Veriarvojen (verihiutaleet, punasolut tai valkosolut) pieneneminen, valkosoluarvon kohoaminen, punasoluarvon muutokset (todettu verikokeiden perusteella).
- Veren magnesium-, fosfaatti-, kalium-, kalsium- ja natriumarvojen pieneneminen, nestekuormitus, veren virtsahappo- tai rasva-arvojen kohoaminen, ruokahalun heikkeneminen, veren happamuuden lisääntyminen, muut veren suola-arvojen muutokset (todettu verikokeiden perusteella).
- Ahdistusoireet, sekavuus ja ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masentuneisuus, mielialan muutokset, painajaiset, aistiharhat, psyyken häiriöt.
- Kohtaukset, tajunnan tason häiriöt, käsien ja jalkaterien (joskus kivulias) kihelmöinti tai tunnottomuus, heitehuimaus, kirjoituskyvyn häiriöt, hermoston häiriöt.
- Valoherkkyyden voimistuminen, silmäoireet.
- Korvien soiminen.
- Vähentynyt verenvirtaus sydänverisuonissa, nopeutunut syke.
- Verenvuoto, verisuonten osittainen tai täydellinen tukkeuma, verenpaineen aleneminen.
- Hengästyminen, keuhkokudoksen muutokset, nesteen kertyminen keuhkojen ympärille, nielutulehdus, yskä, flunssan kaltaiset oireet.
- Vatsakipua ja ripulia aiheuttavat tulehdukset ja haavaumat, mahalaulun verenvuoto, suun tulehdus tai haavaumat, nesteen kertyminen vatsaan, oksentelu, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, ulosteiden löysyys, vatsavaivat.
- Sappivaivat, maksahäiriöistä johtuva ihon keltaisuus, maksan kudosaivot ja maksatulehdus.
- Kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu.
- Nivel-, raaja-, selkä- ja jalkateräkipu, lihaskrampit.
- Munuaisten vajaatoiminta, virtsanerityksen väheneminen, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa.
- Yleinen heikkous, kuume, nesteen kertyminen elimistöön, kipu ja epämukava olo, alkalisien fosfataasin (entsyymi, AFOS) pitoisuuden nousu veressä, painonnousu, ruumiinlämmön aistimisen häiriö.

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

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

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

- Verihyytymien aiheuttamat pienet verenvuodot ihosta.
- Lihasjännityksen lisääntyminen.

- Kuurous.
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille.
- Akuutti hengästyminen.
- Kystanmuodostus haimassa.
- Maksan verenkiertohäiriöt.
- Karvoituksen lisääntyminen.
- Jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavaumat.

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Advagrafin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Advagraf sisältää

Vaikuttava aine on takrolimuusi.

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

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

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

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

- Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: Hypromelloosi, etyyliiselluloosa, laktoosi, magnesiumstearaatti.

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

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

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

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

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

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin, Co. Kerry, V93FC86
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 8560 6000

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt takrolimuusia (systemisesti käytettävät formulaatiot) koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon Kaposin sarkoomasta saatavilla olevat tiedot, jotka ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista, joista joihinkin on liittynyt läheinen ajallinen yhteys ja joista osa on johtanut kuolemaan, sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, PRAC katsoo, että systeemisen takrolimuusin ja Kaposin sarkooman välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen. PRAC totesi, että systeemistä takrolimuusia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

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

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.