

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova

Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi depotkapseli sisältää 53,725 mg laktoosia.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi depotkapseli sisältää 107,45 mg laktoosia.

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova

Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 3 mg takrolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi depotkapseli sisältää 322,35 mg laktoosia.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova

Yksi kova depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg takrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depotkapseli sisältää 537,25 mg laktoosia ja 0,0154 mg uskokkiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova (depotkapseli)

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka vaaleankeltaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”0.5 mg”.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka valkoiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”1 mg”.

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka vaalean oranssiin kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”3 mg”.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova

Liivatekapseli, jonka harmahtavan punaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja vaalean oranssiin runko-osaan merkintä ”5 mg”.

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

Tacforius on kerran vuorokaudessa suun kautta otettava takrolimuusimuoto. Tacforius-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. Tacforius-valmistetta annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Tacforius-annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääkepitoisuuksien seuranta (ks. ”Lääkepitoisuuksien seuranta” jäljempänä). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

De novo -munuaissiirteen saaneilla potilailla takrolimuusin AUC₀₋₂₄ depotkapseleita käytettäessä oli 1. päivänä 30 % alempi ja maksasiirteen saaneilla 50 % alempi verrattuna lääkeaineen välittömästi vapauttaviin kapseleihin 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 Tacforius-hoidon aikana huolellista ja tiheää takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien mittausta, jotta voidaan varmistua riittävästä lääkealtistuksesta välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, saattaa kestää useita päiviä ennen kuin vakaa tila saavutetaan Tacforius-annoksen muuttamisen jälkeen.

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

Munuaissiirteen hyljinnän ehkäisy

Tacforius-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 Tacforius-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Tacforiusta monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Maksasiirteen hyljinnän ehkäisy

Tacforius-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 Tacforius-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Tacforiusta monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Siirtyminen välittömästi takrolimuusia vapauttavien kapseleiden käytöstä Tacforius-hoitoon

Allogeenisen siirteen saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet kahdesti vuorokaudessa otettavia, välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita ja joiden lääkitys täytyy vaihtaa kerran vuorokaudessa otettavaan Tacforius-depotkapseleihin, kokonaisvuorokausiannoksen on oltava suhteessa 1:1 (mg:mg). Tacforius-lääke tulee ottaa aamuisin.

Kliinisesti vakaiden potilaiden, jotka siirtyivät välittömästi takrolimuusia vapauttavista kapseleista (kahdesti vuorokaudessa) depotkapseleihin (kerran vuorokaudessa) ja joiden kokonaisvuorokausiannos oli suhteessa 1:1 (mg:mg), systeemisen altistus takrolimuusille (AUC_{0-24}) depotkapseleita käytettäessä oli n. 10 % alempi kuin välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita käytettäessä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde oli depotkapseleita käytettäessä sama kuin välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita käytettäessä. Siirryttäessä välittömästi takrolimuusia vapauttavista kapseleista Tacforiukseen on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia mitattava ennen vaihtoa sekä kahden viikon kuluessa 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. Tacforius-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos veren siklosporiinipitoisuudet ovat korkeat. Käytännössä takrolimuusihoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia takrolimuusiannoksia, lääkitykseen lisättyä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia hoitojaksoja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-

aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta, kuten vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), Tacforius-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Allograftisiirteen hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito sydämensiirron jälkeen

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

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito muiden allogeenisten elinsiirtojen jälkeen

Vaikka takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden käytöstä keuhko-, haima- tai ohutsuolisiirrepotilailla ei ole kliinistä kokemusta, takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita 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 määritysmenettelyt tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde on välittömästi takrolimuusia vapauttavilla kapseleilla ja depotkapseleilla samanlainen.

Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia veressä tulee tarkkailla siirtoleikkauksen jälkeisenä aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuudet tulee mitata noin 24 tuntia Tacforius-annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Vähimmäispitoisuuksia on suositeltavaa mitata usein kahden ensimmäisen viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen ja jaksottaisesti ylläpito-hoidon aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia tulee seurata tarkasti myös siirryttäessä välittömästi takrolimuusia vapauttavasta valmisteesta Tacforius-lääkkeen 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 Tacforius-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 maksansiirrepotilailla ja noin 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirrepotilailla. Ylläpito-hoidossa maksan-, munuaisen- ja sydämensiirrepotilaiden 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 seuranta (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsanerityksen seuranta).

Rotu

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Tacforius-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan vähäisen tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Tacforius on takrolimuusin kerran päivässä suun kautta annosteltava muoto. Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kerran vuorokaudessa aamuisin. Tacforius kovat depotkapselit on nautittava välittömästi läpipainopakauksesta ottamisen jälkeen. Potilasta on neuvottava olemaan nielemättä kuivausainetta. Kapselit tulee niellä kokonaisina nesteen (mieluiten veden) kanssa. Tacforius-depotkapselit 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. takrolimuusia 5 mg/ml sisältävää infuusiokonsentraattia koskeva valmisteyhteenveto) annoksella, joka on noin viidesosa vastaavaan käyttöaiheeseen suositellusta oraalista annoksesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille makrolideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Rajallisten turvallisuus- ja/tai tehotietojen vuoksi Tacforiusta ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon.

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

Kliinisiä tietoja ei vielä ole saatavilla depotmuotoisen takrolimuusin 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, veri- ja hyytymisarvot ja plasman proteiinit. 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 karbamatsapiinin) 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 takrolimuusihoidon 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 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 takrolimuusihoidon välittömästi lääkettä vapauttavilla valmisteilla saaneilla potilailla, ja niitä saattaa esiintyä myös depotmuotoista takrolimuusia saavilla. Useimmat näistä tapauksista ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt potilailla, joilla takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja enimmäispitoisuuksia 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 Tacforius-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 on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma tai hankittu pidentynyt QT-aika tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä, aiheuttavan elektrolyyttihäiriöitä tai lisäävän takrolimuusialtistusta (ks. kohta 4.5).

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Samanaikaisesti annettu immunosuppressiivisten aineiden, kuten antilymfosyyttisten vasta-aineiden (esim. basiliksimabi, daklitsumabi) yhdistelmä, lisää EBV:hen liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskiä. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negatiivisilla potilailla on todettu olevan suurentunut lymfoproliferatiivisten häiriöiden riski. Tästä syystä tämän ryhmän potilaiden EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen Tacforius-hoidon aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta EBV-PCR:ää apuna käyttäen. EBV-PCR-tulos saattaa olla positiivinen kuukausien ajan eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

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

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

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä, takrolimuusi mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektioihin, mukaan lukien opportunisti-infektiot (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 C, josta voi tulla krooninen). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, kuten siirteen hylkimisreaktioon, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostiikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita. Ennaltaehkäisyssä ja hallinnassa on noudatettava asianmukaisia klinisiä ohjeita.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

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

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, jotka ovat joskus edenneet näön menetykseksi, on raportoitu takrolimuusilla hoidetuilla potilailla. Osassa tapauksista tilanne on korjautunut, kun on siirrytty käyttämään vaihtoehtoisia 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, everoluimuusin) 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 kyseisillä potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19 -tartunta, perussairaus tai PRCA:han liittyvä samanaikainen lääkitys.

Erytisryhmät

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

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

Apuaineet

- *Laktoosi*
Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.
- *Uuskokkiini*
Tämä voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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 voi taten 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).
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	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	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 takrolimuusipitoisuuden perustuvalla pienemmällä

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<p>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.</p>	<p>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 takrolimuusihoitoon tilapäinen keskeyttäminen voi myös olla tarpeen. Veren takrolimuusipitoisuuksiin kohdistuva vaikutus voi säilyä useita päiviä yhteiskäytön päätyttyä.</p>	<p>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-estäjähoitoon 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.</p>
<p>Kohtalaiset tai heikot CYP3A4:n estäjät: sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, isavukonatsoli, klotrimatsoli, mikonatsoli), makrolidiantibiootit (esim. atsitromysiini), kalsiuminestäjät (esim. nifedipiini, nikardipiini, diltiatseemi, verapamiili), amiodaroni, danatsoli, etinyyliestradioli, lansopratsoli, omepratsoli, hepatiitti C -lääkkeet elbasviiri/gratsopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiri, CMV-lääke letermoviiri ja tyrosiinikinaasin estäjät nilotinibi, kritsotinibi, imatinibi ja (kiinalaisessa lääketieteessä käytetyt) rohdosvalmisteet, jotka sisältävät <i>Schisandra sphenanthera</i> -uutetta</p>	<p>Voivat suurentaa takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa vakavien haittavaikutusten (esim. neurotoksisuuden ja QT-ajan pidentymisen) riskiä (ks. kohta 4.4). Takrolimuusipitoisuuksien nopeaa nousua voi esiintyä.</p>	<p>Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava usein (ensimmäisen kerran muutaman päivän kuluttua yhteiskäytöstä). Takrolimuusiannosta on pienennettävä tarvittaessa (ks. kohta 4.2). Munuaisten toimintaa, EKG:tä (QT-ajan pidentymisen varalta) ja muita haittavaikutuksia on seurattava tiiviisti.</p>

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
<i>In vitro</i> seuraavien aineiden on osoitettu mahdollisesti estävän takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoliini, 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, karbamatsipiini, 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: metamiatsoli, 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.
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.

Lääkkeen/aineen luokka tai nimi	Lääkkeiden yhteisvaikutus	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
		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 säädettyä 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 metyyliiprednisoloni suurina annoksina	Akuutin hyljinnän hoitoon annettuna voivat vaikuttaa veren takrolimuusipitoisuuksiin (suurentavasti tai pienentävästi).	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettyä tarvittaessa.
Suoraan vaikuttavat viruslääkkeet (DAA)	Voivat vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan maksan toiminnassa DAA-hoidon aikana tapahtuvien, hepatiittiviruksen poistumiseen liittyvien muutosten	Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettyä tarvittaessa tehon ja

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

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

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

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4:n estäjä, ja siksi samanaikainen takrolimuusin antaminen voi vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden metaboliaan, joiden tiedetään metaboloituvan CYP3A4:n välityksellä. Siklosporiinin puoliintumisaika pidentyy, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti. Lisäksi voi esiintyä synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella, ja varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskauden ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäten siten hormonaalittistusta, 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 (eli fenatsonin) puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

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

Mykofenolihapon lääkepitoisuuksien seuranta voi olla aiheellista, kun siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön tai toisin päin.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisää raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkeaineita enempää.

Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa.

Takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin aiheuttamien haittavaikutusten varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (< 37 viikkoa) (ilmaantuvuus 66 synnytystä 123 synnytyksestä, ts. 53,7 %; aineistosta kävi kuitenkin ilmi, että valtaosa vastasyntyneistä oli normaalipainoisia raskauden keston nähden) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa (ilmaantuvuus 8 vastasyntyneellä 111:stä, eli 7,2 %); hyperkalemia kuitenkin paranee itsestään.

Takrolimuusi aiheutti alkio-/sikiötöksisyyttä rotilla ja kaneilla, kun annokset olivat emoille 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 Tacforius-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

Tutkimuksia takrolimuusin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

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

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

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

Immunosuppressiivisia lääkkeitä saavilla potilailla on suurentunut riski saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä ja pahanlaatuisia ihokasvaimia, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

Veri ja imukudos

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

Immuunijärjestelmä

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

Umpieritys

harvinainen: hirsutismi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

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

Hermosto

hyvin yleinen: päänsärky, vapina
yleinen: hermoston häiriöt, kouristuskohtaukset, 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, kammioperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, kardiomyopatia, sydämen kammiohypertrofia, sydämentykytys
harvinainen: perikardiaalinen effuusio
hyvin harvinainen: kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Verisuonisto

hyvin yleinen: hypertensio
yleinen: tromboemoliset 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, pöhöttöminen 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 häiriöt, heptosellulaariset vauriot ja hepatiitti, kolestaasi ja ikterus
harvinainen: veno-okklusiiivinen 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, raajojen kipu
melko harvinainen: nivelvaivat
harvinainen: vähentynyt liikkuvuus

Munuaiset ja virtsatie

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

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

hyvin harvinainen: poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen

Vammat ja myrkytykset

yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

Takrolimuusihoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. 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 molekyyliatasolla 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 sytokiini 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 lymfokiiniin (esim. interleukiini-2 ja interleukiini-3 ja gammainterferoni) muodostusta ja interleukiini-2-reseptorin ekspressiota.

Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin kerran päivässä annosteltavaa, depotkapselimuotoista takrolimuusia

Maksansiirto

Takrolimuusia sisältävien, välittömästi lääkeainetta vapauttavien sekä depotvalmisteiden tehoa ja turvallisuutta (molemmat yhdessä kortikosteroidien kanssa) verrattiin 471:llä maksasiirteeseen *de novo* saaneella potilaalla. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisen 24 viikon aikana siirrosta oli 32,6 % (n = 237) takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita saaneiden ryhmässä ja 29,3 % (n = 234) välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneiden ryhmässä. Hoitojen välinen ero (takrolimuusia sisältävät depotkapselit–takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit) oli 3,3 % (95 % luottamusväli [-5,7 %–12,3 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli 89,2 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneillä potilailla ja 90,8 % välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneilla potilailla. Takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneessä haarassa 25 potilasta kuoli (14 naista, 11 miestä) ja takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneessä haarassa 24 potilasta kuoli (5 naista, 19 miestä). Siirteeseen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli 85,3 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 85,6 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä.

Munuaisensiirto

Takrolimuusia sisältävien, välittömästi lääkeainetta vapauttavien sekä depotvalmisteiden tehoa ja turvallisuutta (molemmat yhdessä mykofenolaattimofetiilin, eli MMF:n, ja kortikosteroidien kanssa), verrattiin 667:llä munuaisiirteeseen *de novo* saaneella potilaalla. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisen 24 viikon aikana siirrosta oli 18,6 % (n = 331) takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita saaneiden ryhmässä ja 14,9 % (n = 336) välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneiden ryhmässä. Hoitojen välinen ero (takrolimuusia sisältävät depotkapselit–takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit) oli 3,8 % (95 % luottamusväli [-2,1 %–9,6 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli 96,9 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneillä potilailla ja 97,5 % välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita saaneilla potilailla. Takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneessä haarassa 10 potilasta kuoli (3 naista, 7 miestä) ja takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneessä haarassa 8 potilasta kuoli (3 naista, 5 miestä). Siirteeseen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli 91,5 % takrolimuusia

sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 92,8 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä.

Takrolimuusia sisältävien, välittömästi lääkeainetta vapauttavien sekä depotvalmisteiden ja siklosporiinin tehoa ja turvallisuutta (kaikki yhdessä basiliksimabi-induktion, MMF:n ja kortikosteroidien kanssa) verrattiin 638:llä munuaissirteen *de novo* saaneella potilaalla. Hoidon tehon puutteen ilmaantuvuus 12 kuukauden jälkeen (määritelmänä kuolema, siirteen irtoaminen, biopsialla vahvistettu akuutti hyljintä, tai potilaan seurannasta poisjääminen) oli 14,0 % (n = 214) takrolimuusia depotkapseleina käyttäneiden ryhmässä, 15,1 % (n = 212) takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 17,0 % (n = 212) siklosporiinia saaneiden ryhmässä. Hoitojen välinen ero (takrolimuusia sisältävät depotkapselit–siklosporiini) oli -3,0 % (95,2 % luottamusväli [-9,9 %–4,0 %]) verrattaessa takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden käyttöä siklosporiiniin ja -1,9 % (takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit–siklosporiini) (95,2 % luottamusväli [-8,9 %–5,2 %]) verrattaessa takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita siklosporiiniin. Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli 98,6 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä, 95,7 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 97,6 % siklosporiinihoitoa saaneiden ryhmässä. Takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneessä haarassa 3 potilasta kuoli (kaikki miehiä), takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneessä haarassa 10 potilasta kuoli (3 naista, 7 miestä) ja siklosporiinihaarassa 6 potilasta kuoli (3 naista, 3 miestä). Siirteen 12 kuukauden eloonjäämisluku oli 96,7 % takrolimuusia sisältäviä depotkapseleita käyttäneiden ryhmässä, 92,9 % takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita käyttäneiden ryhmässä ja 95,7 % siklosporiinia käyttäneiden ryhmässä.

Kahdesti vuorokaudessa otettavien, välittömästi takrolimuusia vapauttavien kapseleiden kliininen teho ja turvallisuus elinten primaarisirroissa

Prospektiivisissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosiirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensirrepotilaalla. Suun kautta otettavien, välittömästi takrolimuusia vapauttavien kapseleiden turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa välittömästi takrolimuusia vapauttavia kapseleita on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin suun kautta otettavia, takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita, 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 saivat takrolimuusia ja 67 potilasta 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 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 käsittävissä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin tavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %.

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

Eloongijäämisluvut 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 jossa käytettiin suun kautta otettavia, takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita, tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteen. 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. Haimasiirteen jälkeinen eloonjääminen yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä (p < 0,0005). Munuaissiirteen jälkeinen eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoidon, mutta vain 6 takrolimuusihoidon saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa.

Ohutsuolensiiro

Suun kautta otettavien, takrolimuusia välittömästi vapauttavien kapseleiden käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiiroon jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiro, 75:llä maksa-ohutsuolensiiro ja 25:llä monielinsiiro) aktuaarinen yhden vuoden eloonjäämisluvut olivat 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluvut olivat 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluvut olivat 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiiroon tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistavat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset vähimmäistavoitteeksi asetetun pitoisuuden ollessa 10–15 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. Tacforius on hitaasti lääkeainetta vapauttava takrolimuusimuoto, jolla siksi on laaja oraalinen imeytymisprofiili. Huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan keskimäärin noin 2 tunnissa (t_{max}).

Imeytyminen vaihtelee ja takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus (tutkittu välittömästi lääkeainetta vapauttavilla kapseleilla) on 20 %–25 % (yksilöllinen vaihteluväli aikuisilla: 6–43 %). Takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden oraalinen biologinen hyötyosuus laski annettaessa valmistetta aterian jälkeen. Imeytyminen hidastui ja heikkeni annettaessa valmistetta ruoan

yhteydessä. Sappineste ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen, ja tästä syystä Tacforius-hoito voidaan aloittaa suun kautta.

Takrolimuusia sisältävien depotkapseleiden AUC-arvon ja kokoveren vähimmäispitoisuuden välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa.

Kokoveren vähimmäispitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion systeemisestä altistuksesta.

Jakautuminen

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

Takrolimuusi jakautuu laajalti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistila on noin 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 systeemissä verenkierrassa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen vaikutukseen.

Erittyminen

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

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaneilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Annettaessa takrolimuusia laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1–1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QTc-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet olivat yli 150 ng/ml, mikä on yli 6 kertaa suurempi kuin takrolimuusia sisältävillä depotkapseleilla kliinisten elinsiirtojen yhteydessä todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

Rotilla ja kaneilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emoille 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:

Etyyliselluloosa
Hypromelloosi 2910
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti.

Kapselin kuori

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg depotkapseli, kova
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Liivate.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Musta rautaoksidi (E 172)
Uuskokkiini (E 124)
Liivate.

Painomuste:

Shellakka
Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E 172)
Kaliumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Tacforius 0,5 mg / 1 mg depotkapseli, kova

2 vuotta.

Tacforius 3 mg / 5 mg depotkapseli, kova

30 kuukautta.

Alumiinikääreen avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus tai perforoitu läpipainopakkaus, jossa depotkapselit yksittäispakattuina. 10 kapselia sisältävät läpipainolevyt on pakattu kuivausainetta sisältäviin alumiinipusseihin.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg depotkapseli, kova

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

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kovaa depotkapselia läpipainopakkauksissa tai 30x1, 50x1, 60x1 ja 100 x 1 kovaa depotkapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Takrolimuusin immunosuppressiivisten vaikutusten vuoksi kapselien sisältämän kuiva-aineen hengittämistä tai pääsyä kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa tulee välttää. Jos näin kuitenkin käy, iho tulee pestä ja silmä(t) huuhdella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova

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

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

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

EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova

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

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. joulukuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Saksa

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

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

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

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

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 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
Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1244/001 30 kapselia
EU/1/17/1244/002 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/003 50 kapselia
EU/1/17/1244/004 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/005 100 kapselia
EU/1/17/1244/006 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Tacforius 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkaps.
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

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

ALUMIINIPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 0,5 mg depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 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
Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1244/007 30 kapselia
EU/1/17/1244/008 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/009 50 kapselia
EU/1/17/1244/010 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/011 60 kapselia
EU/1/17/1244/012 60x1 kapselia
EU/1/17/1244/013 100 kapselia
EU/1/17/1244/014 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Tacforius 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 1 mg depotkaps.
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

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

ALUMIINIPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 1 mg depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 3 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 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
Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1244/015 30 kapselia
EU/1/17/1244/016 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/017 50 kapselia
EU/1/17/1244/018 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/019 100 kapselia
EU/1/17/1244/020 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tacforius 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 3 mg depotkaps.
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

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

ALUMIINIPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 3 mg depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg takrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja uuskokkiinia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 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
Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1244/021 30 kapselia
EU/1/17/1244/022 30x1 kapselia
EU/1/17/1244/023 50 kapselia
EU/1/17/1244/024 50x1 kapselia
EU/1/17/1244/025 100 kapselia
EU/1/17/1244/026 100x1 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Tacforius 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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 5 mg depotkaps.
takrolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

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

ALUMIINIPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacforius 5 mg depotkapseli
takrolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Depotkapselit on käytettävä 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta ja ennen viimeistä
käyttöpäivämäärää.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kerran vuorokaudessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova
Tacforius 1 mg depotkapseli, kova
Tacforius 3 mg depotkapseli, kova
Tacforius 5 mg depotkapseli, kova
takrolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, 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 pidä 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 Tacforius on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tacforius-valmistetta
3. Miten Tacforius-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tacforius-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tacforius on ja mihin sitä käytetään

Tacforius-depotkapselit sisältävät vaikuttavana aineena takrolimuusia, joka on immunosuppressiivinen lääkeaine. Elinsiirron (maksan, munuainen) jälkeen elimistösi immuunijärjestelmä pyrkii hylkimään uutta elintä. Tacforius-lääkettä käytetään estämään tätä immuunivastetta, jotta elimistö hyväksyisi siirretyn elimen.

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

Tacforius-lääkettä käytetään aikuisten hoidossa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tacforius-valmistetta

Älä ota Tacforius-valmistetta

- 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

Takrolimuusia välittömästi vapauttavat kapselit (esim. Tacni) ja Tacforius-depotkapselit sisältävät molemmat takrolimuusia vaikuttavana aineenaan. Tacforius-depotkapseleita otetaan kuitenkin vain kerran päivässä, kun välittömästi lääkeainetta vapauttavia kapseleita tulee ottaa kahdesti päivässä. Tämä johtuu siitä, että takrolimuusin vapautuminen Tacforius-depotkapseleista on tavallista hitaampaa (lääkeainetta vapautuu hitaammin pidemmän ajan kuluessa). Tacforius-depotkapseleita ja takrolimuusia välittömästi vapauttavia kapseleita ei voida käyttää toisiaan korvaavina valmisteina.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Tacforius-valmisteen käyttöä:

- jos käytät jäljempänä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Tacforius” mainittuja lääkkeitä
- jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja
- jos sinulla on yli vuorokauden kestävä ripuli
- jos sinulla on kovaa vatsakipua, johon saattaa liittyä muita oireita, kuten vilunväristyksiä, kuumetta, pahoinvointia tai oksentelua
- jos sinulla on muutoksia sydämesi sähköisessä aktiviteetissa (jota 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 Tacforius-valmisteen tehoon tai annostukseen. Jos olet epävarma, tarkista asia lääkäriltäsi ennen minkään rohdosvalmisteen käyttöä.

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan Tacforius-annostasi.

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

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

Käsittelyä koskevat varotoimet:

Valmistelun aikana tulee välttää kapselien sisältämän kuiva-aineen 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

Tacforius-depotkapseleita ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tacforius

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tacforius-valmistetta ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti siklosporiinin (toisen elinsiirteen hyljinnän ehkäisyyn käytettävän lääkkeen) 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 Tacforius-lääkkeen pitoisuuteen veressä, ja Tacforius-lääkkeen käyttö voi vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin veressä, mikä saattaa vaatia Tacforius-valmisteen käytön keskeyttämistä, tai sen 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 Tacforius-pitoisuuksiin voi olla havaittavissa hyvin pian toisen lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen, joten veren Tacforius-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 siirteen hyljinnän riskiä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt seuraavanlaisia lääkkeitä:

- 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-proteasasin estäjiä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), tehostelääke kobisistaattia ja yhdistelmätabletteja, joita käytetään HIV-infektion hoitoon, eli ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (efavirensi, etraviriini, nevirapiini)
- HCV-proteasasin 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 magnesium-/alumiinihydroksidia (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 triglyseridien hoitoon
- karbamatsipiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (epilepsialääkkeitä)
- kannabidioli (käyttöaiheena muun muassa kohtausten hoito)
- metamitsolia, jota käytetään kivun ja kuumeen hoitoon
- prednisolonia ja metyyliiprednisolonia, jotka ovat kortikosteroideja, joita käytetään tulehdusten hoitoon tai immuunijärjestelmän heikentämiseen (esim. elinsiirteen hyljinnässä)
- nefatsodonia (masennuslääkettä)
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai *Schisandra sphenanthera* -uutetta sisältäviä rohdosvalmisteita.

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. Lääkäri voi olla tarpeen seurata veresi takrolimuusipitoisuuksia tiiviisti, ja Tacforius-annosta voidaan joutua muuttamaan hepatiitti C -hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos käytät tai sinulle tulee tarve käyttää ibuprofeenia (kuumeen, tulehduksen ja kivun hoitoon), antibiootteja (kotrimoksatsolia, vankomysiiniä tai aminoglykosidiantibiootteja, kuten gentamysiiniä), amfoterisiini B:tä (sieni-infektion hoitoon) tai viruslääkkeitä (virusinfektioiden hoitoon, esim. asikloviiria, gansikloviiria, sidofoviiria, foskarneettia). Näiden käyttö voi pahentaa munuais- tai keskushermosto-oireita, jos niitä otetaan samanaikaisesti Tacforius-kapseleiden 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 nesteenpoistolääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan, kohonneen verenpaineen tai munuaissairauden hoitoon (esim. amiloridi, triamtereeni tai spironolaktoni) tai antibiootteja, jotka sisältävät trimetopriimia tai kotrimoksatsolia, jotka voivat nostaa kaliumin pitoisuutta veressä, kuumeen, tulehduksen tai kivun hoitoon käytettäviä, steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeet, esim. ibuprofeeni); antikoagulantteja (verenohennuslääkkeitä); tai suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä Tacforius-hoidon aikana.

Jos olet jonkin rokotteen tarpeessa, kerro asiasta hoitavalle lääkäriillesi etukäteen.

Tacforius ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippihedelmän (myös mehun) nauttimista Tacforius-valmisteen käytön aikana, sillä se saattaa vaikuttaa tämän lääkeaineen pitoisuuteen veressä.

Raskaus ja imetys

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

Takrolimuusi erittyy ihmisen rintamaitoon, joten Tacforius-hoidon aikana ei saa imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tunnet huimausta tai uneliaisuutta, tai jos sinulla on näkövaikeuksia Tacforius-valmisteen ottamisen jälkeen. Näitä vaikutuksia esiintyy tavallista useammin, jos Tacforius-hoidon aikana käytetään alkoholia.

Tacforius sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tacforius 5 mg kapselit sisältävät uuskokkiinia

Tämä voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Tacforius-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä 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 aikaisemminkin, 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 annostusohjeet ovat muuttuneet, keskustele asiasta mahdollisimman pian lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa varmistaaksesi, että olet saanut oikeaa lääkettä.

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

0,10–0,30 mg/painokilo/vrk.

Hyljinnän hoidossa voidaan käyttää samaa annostusta.

Annoksesi riippuu yleistilastasi ja muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestäsi.

Tacforius-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 Tacforius-annostasi, kun tilasi on vakiintunut. Lääkäri antaa sinulle tarkat ohjeet siitä, kuinka monta kapselia sinun pitää ottaa.

Sinun on otettava Tacforius-lääkkeesi joka päivä niin kauan kuin tarvitset immunosuppressiota elinsiirteen hyljinnän ehkäisemiseksi. Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin.

Tacforius otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aamuisin. Ota Tacforius tyhjään mahaan tai 2–3 tuntia aterian jälkeen. Odota vähintään yksi tunti ennen seuraavaa ateriaa. Ota kapselit heti, kun olet irrotanut ne läpipainopakauksestaan. Kapselit tulee niellä **kokonaisina** vesilasillisen kera. Älä nielaise foliokääreessä olevaa kuivausainetta.

Jos otat enemmän Tacforius-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa kapseleita, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimmän sairaalan ensiapuun.

Jos unohtat ottaa Tacforius-valmistetta

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

Jos lopetat Tacforius-valmisteen oton

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Tacforius heikentää elimistön omia puolustusmekanismeja (immuunijärjestelmää), minkä seurauksena elimistön puolustuskyky infektioita vastaan ei ole yhtä hyvä kuin normaalisti. Tämän vuoksi saatat olla tavallista alttiimpi infektioille Tacforius-lääkettä 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, ajatteluvaiveuksia, kävelyvaikeuksia tai näönmenetystä - nämä voivat johtua hyvin harvinaisesta, vakavasta aivoinfektiosta, joka voi johtaa kuolemaan (etenävä multifokaalinen leukoencefalopatia tai PML).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vakavat hyvin harvinaiset 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.
- Puhdasta punasoluaplasiata (veren punasolujen määrän voimakasta vähenemistä) sekä hemolyyttistä anemiat (epänormaalia 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 infektio(t)). 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.

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

Hyvin yleiset (voivat 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 (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

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

Melko harvinaiset (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

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

Harvinaiset (esiintyvät enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Verihyytymien aiheuttamat pienet verenvuodot ihosta
- Lihasjännityksen lisääntyminen
- Kuurous

- Nesteen kertyminen sydämen ympärille
- Akuutti hengästyneisyys
- Kystanmuodostus haimassa
- Maksan verenkiertohäiriöt
- Vaikea sairaus, jonka yhteydessä iholle, suuhun, silmiin ja sukuelinten alueelle muodostuu rakkuloita, karvoituksen lisääntyminen
- Jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavaumat.

Hyvin harvinaiset (esiintyvät 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. Tacforius-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käytä kaikki kovat depotkapselit 1 vuoden kuluessa alumiinipussin avaamisesta.

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 Tacforius-lääke sisältää

- Vaikuttava aine on takrolimuusi.
Yksi Tacforius 0,5 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,5 mg takrolimuusia.
Yksi Tacforius 1 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 mg:n takrolimuusia.
Yksi Tacforius 3 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 3 mg takrolimuusia.
Yksi Tacforius 5 mg -depotkapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg takrolimuusia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö
Hypromelloosi 2910, etyyliiselluloosa, laktoosi, magnesiumstearaatti.
Kapselin kuori
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg depotkapseli, kova: punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), liivate.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova: punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), musta rautaoksidi (E 172), uuskokkiini (E 124), liivate.

Painomuste

Shellakka, propyleeniglykoli, musta rautaoksidi (E 172), kaliumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tacforius 0,5 mg depotkapseli, kova

Kovia liivatekapseleita, joiden vaaleankeltaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”0.5 mg”.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

Kovia liivatekapseleita, joiden valkoiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”1 mg”.

Tacforius 3 mg depotkapseli, kova

Kovia liivatekapseleita, joiden vaalean oranssiin kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”3 mg”.

Tacforius 5 mg depotkapseli, kova

Kovia liivatekapseleita, joiden harmahtavan punaiseen kansiosaan on painettu merkintä ”TR” ja joiden vaalean oranssiin runko-osaan on painettu merkintä ”5 mg”.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg depotkapseli, kova

Saatavana sekä tavallisissa että annoksittain perforoiduissa läpipainopakkauksissa. Kapselit on pakattu 10 depotkapselia sisältäviin läpipainolevyihin, jotka toimitetaan alumiinista valmistetuissa suojausseissa. Suojausseissa on myös kuivausainetta. Tavallisia läpipainopakkauksia on saatavana 30, 50 ja 100 depotkapselin pakkauksina ja annoksittain perforoituja läpipainopakkauksia 30x1, 50x1 sekä 100x1 depotkapselin pakkauksina.

Tacforius 1 mg depotkapseli, kova

Saatavana sekä tavallisissa että annoksittain perforoiduissa läpipainopakkauksissa. Kapselit on pakattu 10 depotkapselia sisältäviin läpipainolevyihin, jotka toimitetaan alumiinista valmistetuissa suojausseissa. Suojausseissa on myös kuivausainetta. Tavallisia läpipainopakkauksia on saatavana 30, 50, 60 ja 100 depotkapselin pakkauksina ja annoksittain perforoituja läpipainopakkauksia 30x1, 50x1, 60x1 sekä 100x1 depotkapselin pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Saksa

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

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

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.

ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Puola

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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