

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adport 0,5 mg kova kapseli
Adport 0,75 mg kova kapseli
Adport 1 mg kova kapseli
Adport 2 mg kova kapseli
Adport 5 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Adport 0,5 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,5 mg takrolimuusia.

Adport 0,75 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 0,75 mg takrolimuusia.

Adport 1 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1 mg takrolimuusia.

Adport 2 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 2 mg takrolimuusia.

Adport 5 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 5 mg takrolimuusia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Adport 0,5 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää 48,5 mg laktoosimonohydraattia.

Adport 0,75 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää 72,7 mg laktoosimonohydraattia.

Adport 1 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää 47,4 mg laktoosimonohydraattia.

Adport 2 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää 94,7 mg laktoosimonohydraattia.

Adport 5 mg kova kapseli
Yksi kapseli sisältää 236,9 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Adport 0,5 mg kova kapseli
Läpinäkymätön, valkoinen ja luonnonvalkoinen kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

Adport 0,75 mg

Läpinäkymätön, vaaleanvihreä kova liivatekapseli, jonka yläosaan on painettu mustalla 0,75 mg ja joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

Adport 1 mg kova kapseli

Läpinäkymätön, valkoinen ja vaaleanruskea kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

Adport 2 mg

Läpinäkymätön, tummanvihreä kova liivatekapseli, jonka yläosaan on painettu mustalla 2 mg ja joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

Adport 5 mg kova kapseli

Läpinäkymätön, valkoinen ja oranssi kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 15,8 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla.

Siirteen hyljinnän hoito, kun muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden teho ei ole riittänyt.

4.2 Annostus ja antotapa

Takrolimuusihoito vaatii pätevän ja asianmukaisesti varustautuneen henkilöstön toteuttamaa huolellista seuranta.

Vain lääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja elinsiirtopotilaiden hoidosta, saavat määrätä takrolimuusia ja muuttaa potilaan immunosuppressiivista hoitoa.

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtuminen keskenään vahingossa tai ilman valvontaa aiheuttaa turvallisuusriskin. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan siirteen hyljintään tai haitta-vaikutusten lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon. Potilaiden tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusivalmistetta asianmukaisina vuorokausiannoksina. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtopotilaiden hoitoon erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Valmisteen vaihdon jälkeen potilaan elimistön lääkepitoisuuksia tulee seurata ja annosta tulee korjata systeemisen takrolimuusialtistuksen pitämiseksi ennallaan.

Sopivan annostuksen säätämiseksi Adport –valmisteesta on olemassa 0,75 mg ja 2 mg lisävahvuudet.

Yleistä

Seuraavassa esitettävät suositeltavat aloitusannokset on tarkoitettu ainoastaan ohjenuoraksi. Takrolimuusin annostelun tulee perustua ensi sijassa potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääkepitoisuuksien seuranta (suositeltavat kokoveren minimipitoisuudet, ks. jäljempänä). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, tulee harkita immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista.

Takrolimuusi voidaan antaa laskimoon tai suun kautta. Yleisesti ottaen hoito voidaan aloittaa suun kautta, tarvittaessa annostelemalla kapselin sisältö veteen lietettynä nenämahaletkun kautta.

Takrolimuusia käytetään rutiininomaisesti yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa välittömästi leikkauksen jälkeen. Takrolimuusiannos voi vaihdella valitusta immunosuppressiivisesta hoidosta riippuen.

Antotapa

Peroraalinen vuorokausiannos on suositeltavaa ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Kapselit tulee ottaa heti, kun ne on poistettu läpipainopakkauksestaan. Potilaita tulisi neuvoa olemaan nielemättä kuivausainetta. Kapselit nielaistaan nesteen (mieluiten veden) kera.

Jotta lääke imeytyisi mahdollisimman hyvin, kapselit tulee yleensä ottaa tyhjän mahaan eli vähintään 1 tunnin ennen ateriala tai 2–3 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Hoidon kesto

Immunosuppressiivista hoitoa on jatkettava siirteen hyljinnän estämiseksi. Näin ollen peroraalisen hoidon kestolle ei voida asettaa ylärajaa.

Annostussuositukset – Maksansiirto

Siirteen hyljinnän ehkäisy – aikuiset

Peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,10–0,20 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Lääkkeen käyttö tulee aloittaa noin 12 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä.

Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,01–0,05 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Siirteen hyljinnän ehkäisy – lapset

Aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,05 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeiset annosmuutokset aikuisilla ja lapsilla

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannosta voidaan yleensä pienentää. Joissakin tapauksissa muu samanaikainen immunosuppressanttihoito voidaan lopettaa ja takrolimuusia voidaan käyttää tämän jälkeen ainoana hoitona. Potilaan tilan koheneminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen voi vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetikkaan ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Hyljinnän hoito – aikuiset ja lapset

Hyljintäepisodien hoitokeinoja ovat olleet takrolimuusiannoksen suurentaminen, kortikosteroidien lisääminen hoitoon ja mono- tai polyklonaalisten vasta-aineiden lyhytaikainen käyttö. Jos toksisuuden merkkejä havaitaan (esim. korostuneet haittavaikutukset, ks. kohta 4.8), takrolimuusiannosta tulee ehkä pienentää.

Takrolimuusiin siirryttäessä hoito tulee aloittaa ensilinjan immunosuppressioon suositellulla peroraalisella aloitusannoksella.

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin, ks. kohta ”Annosmuutokset erityisryhmissä” alla.

Annostussuositukset – Munuaisensiirto

Siirteen hyljinnän ehkäisy – aikuiset

Peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,20–0,30 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Lääkkeen käyttö tulee aloittaa 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,05–0,10 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Siirteen hyljinnän ehkäisy – lapset

Aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,075–0,100 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeiset annosmuutokset aikuisilla ja lapsilla

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannosta voidaan yleensä pienentää. Joissakin tapauksissa muu samanaikainen immunosuppressanttihoito voidaan lopettaa ja takrolimuusia voidaan käyttää tämän jälkeen yhdessä ainoastaan yhden muun lääkkeen kanssa.

Potilaan tilan koheneminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen voi vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Hyljinnän hoito – aikuiset ja lapset

Hyljintäepisodien hoitokeinoja ovat olleet takrolimuusiannoksen suurentaminen, kortikosteroidien lisääminen hoitoon ja mono- tai polyklonaalisten vasta-aineiden lyhytaikainen käyttö. Jos toksisuuden merkkejä havaitaan (esim. korostuneet haittavaikutukset, ks. kohta 4.8), takrolimuusiannosta tulee ehkä pienentää.

Takrolimuusiin siirryttäessä hoito tulee aloittaa ensilinjan immunosuppressioon suositellulla peroraalisella aloitusannoksella.

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin, ks. kohta ”Annosmuutokset erityisryhmissä” alla.

Annostussuositukset – Sydämensiirto

Siirteen hyljinnän ehkäisy – aikuiset

Takrolimuusia voidaan käyttää yhdessä induktiohoitona annettavien vasta-aineiden kanssa (jolloin takrolimuusihoitoon aloittamista voidaan siirtää) tai ilman vasta-ainehoitoa potilailla, joiden kliininen tila on vakaa.

Induktiohoitona annettavan vasta-ainehoidon jälkeen peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,075 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Hoito tulee aloittaa 5 vuorokauden kuluessa leikkauksen päättymisestä, heti potilaan kliinisen tilan vakiinnuttua. Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,01–0,02 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Kirjallisuudessa on raportoitu myös vaihtoehtoinen strategia, jossa takrolimuusia annettiin suun kautta 12 tunnin kuluessa elinsiirrosta. Näin toimittiin ainoastaan, jos potilaalla oli jonkin elimen toimintahäiriö (esim. munuaistoiminnan häiriö). Näissä tapauksissa peroraalista 2–4 mg/vrk takrolimuusiannosta käytettiin yhdessä mykofenolaattimofetiilin ja kortikosteroidien tai yhdessä sirolimuusin ja kortikosteroidien kanssa.

Siirteen hyljinnän ehkäisy – lapset

Takrolimuusia on käytetty sydämensiirron saaneilla lapsilla sekä yhdessä induktiohoitona käytetyn vasta-ainehoidon kanssa että ilman tällaista vasta-ainehoitoa.

Jos potilas ei saa vasta-ainehoitoa ja takrolimuusihoito annetaan aluksi laskimoon, suositeltava aloitusannos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Takrolimuusin tavoitepitoisuudet kokoveressä ovat 15–25 ng/ml. Peroraaliseen hoitoon tulee siirtyä heti kun tämä on kliinisesti mahdollista. Peroraalinen hoito tulee aloittaa 0,30 mg/kg/vrk annoksella 8–12 tuntia laskimoon annettavan hoidon päättymisen jälkeen.

Induktiohoitona annettavan vasta-ainehoidon jälkeen peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,10–0,30 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin).

Elinsiirtoleikkauksen jälkeiset annosmuutokset aikuisilla ja lapsilla

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannosta voidaan yleensä pienentää. Potilaan tilan koheneminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen voi vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Hyljinnän hoito – aikuiset ja lapset

Hyljintäepisodien hoitokeinoja ovat olleet takrolimuusiannoksen suurentaminen, kortikosteroidien lisääminen hoitoon ja mono- tai polyklonaalisten vasta-aineiden lyhytaikainen käyttö.

Takrolimuusihoitoon siirtyvillä aikuispotilailla aloitusannos on 0,15 mg/kg/vrk suun kautta, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin).

Takrolimuusihoitoon siirtyvillä lapsipotilailla aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk suun kautta, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin).

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin, ks. kohta ”Annosmuutokset erityisryhmissä” alla.

Annostussuosituksat – Hyljinnän hoito, muut siirte et

Keuhkon-, haiman- ja suolensiirtoa koskevat annossuosituksat perustuvat prospektiivisista kliinisistä tutkimuksista saatuihin rajallisiin tietoihin. Keuhkosiirtopotilailla takrolimuusin peroraalisena aloitusannoksena on ollut 0,10–0,15 mg/kg/vrk. Haimansiirron jälkeen vastaava annos on ollut 0,2 mg/kg/vrk ja suolensiirron jälkeen 0,3 mg/kg/vrk.

Annosmuutokset erityisryhmissä

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta tulee ehkä pienentää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, jotta lääkkeen minimipitoisuudet veressä pysyisivät suositeltavalla tavoitealueella.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaistoiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan, joten annosmuutokset eivät yleensä ole tarpeen. Takrolimuusiin liittyvän munuaistoksisuuden riskin vuoksi munuaistoimintaa on kuitenkin seurattava tarkoin (mm. määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuudet toistuvasti, laskemalla kreatiniinipuhdistuma ja seuraamalla virtsaneritystä).

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla tarvitaan yleensä 1½–2 kertaa aikuisten annoksen suuruisia annoksia vastaavien veren lääkepitoisuuksien saavuttamiseksi.

Iäkkäät potilaat

Toistaiseksi saatavilla oleva näyttö ei viittaa siihen, että iäkkäiden potilaiden annostusta tulisi muuttaa.

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin

Siklosporiinipohjaisesta hoidosta takrolimuusipohjaiseen hoitoon siirryttäessä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Takrolimuusihoitoa aloitettaessa on otettava huomioon veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Annostelua tulee siirtää, jos veren siklosporiinipitoisuudet ovat koholla. Käytännössä takrolimuusihoito on aloitettu 12–24 tuntia siklosporiinihoidon lopettamisen jälkeen. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta tulee jatkaa vielä takrolimuusiin siirtymisen jälkeenkin, sillä siklosporiinin puhdistuma voi muuttua.

Kokoveren minimipitoisuuksien suositeltava tavoitealue

Annostuksen tulee perustua ensisijaisesti hyljinnän ja lääkkeen siedettävyyden potilaskohtaiseen kliiniseen arviointiin.

Annostelun optimoimiseksi kokoveren takrolimuusipitoisuudet voidaan määrittää eri immuno-määritysten avulla, esim. puoliautomaattisella mikropartikkeli-entsyymi-immunomäärityksellä (MEIA). Kun kirjallisuudessa julkaistuja pitoisuuksia verrataan kliinisessä työssä potilaskohtaisiin arvoihin, vertailussa on noudatettava varovaisuutta ja käytetyt määritysmenetelmät on otettava huomioon. Kliinisessä käytännön työssä seurataan nykyään kokoveren lääkepitoisuuksia immuno-määritysten avulla.

Takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä tulee seurata siirtoleikkauksen jälkeen. Kun lääke annostellaan suun kautta, veren minimipitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annostelun jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veren lääkepitoisuuksien seurantatiheydestä päätetään kliinisen tarpeen mukaan. Takrolimuusin puhdistuma on pieni, joten veren lääkepitoisuuksissa saatetaan havaita muutoksia vasta useita päiviä annostusmuutoksen jälkeen. Veren minimipitoisuuksia tulee seurata noin kahdesti viikossa pian siirtoleikkauksen jälkeen ja tämän jälkeen säännöllisin väliajoin

ylläpito-hoidon aikana. Takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä tulee seurata myös annosmuutosten ja immunosuppressiivisen hoidon muutosten jälkeen sekä käytettäessä lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksiin (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tutkimustulosten analyysit viittaavat siihen, että hoito onnistuu useimpien potilaiden kohdalla, kun takrolimuusin minimipitoisuudet veressä ovat jatkuvasti alle 20 ng/ml. Kokoveren lääkepitoisuuksien tulkinnassa on otettava huomioon myös potilaan kliininen tila.

Kliinisessä käytännön työssä kokoveren minimipitoisuudet pian siirtoleikkauksen jälkeen ovat yleensä olleet noin 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja noin 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Ylläpito-hoidossa maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden veren lääkepitoisuudet ovat yleensä olleet noin 5–15 ng/ml.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi vapautuvien ja 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 takrolimuusivalmistetta asianmukaisella vuorokausiannostuksella. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Seuraavia seikkoja tulee seurata rutiininomaisesti heti siirtoleikkauksen jälkeen: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näkö, veren paastoglukoosiarvot, elektrolyytit (etenkin kalium), maksa- ja munuaistoiminnan kokeet, veriarvot, hyytymisarvot ja plasman proteiinit. Jos kliinisesti merkitseviä muutoksia ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

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

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) ja muita rohdosvalmisteita tulee välttää takrolimuusihoidon aikana, sillä yhteisvaikutukset saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien pienenemiseen ja takrolimuusin kliinisen tehon heikkenemiseen tai veren takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen ja takrolimuusitoksisuuden riskiin (ks. kohta 4.5).

Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikaista käyttöä tulee välttää, ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun takrolimuusia annetaan aiemmin siklosporiinia saaneille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja on syytä välttää (ks. kohta 4.5). Takrolimuusin ja tiettyjen munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa munuais- tai neurotoksisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Rokotukset

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

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Ruoansulatuskanavan perforaatiota on todettu takrolimuusia saaneilla potilailla. Ruoansulatuskanavan perforaatio on lääketieteellisesti merkittävä tapahtuma ja se saattaa johtaa henkeä uhkaavaan tai vakavaan tilaan, joten riittäviä hoitotoimenpiteitä on harkittava 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

Kammiohypertrofiaa tai sydämen väliseinän hypertrofiaa, jotka molemmat on luokiteltu kardio-myopatioiksi, on ilmoitettu harvoin. Useimmat tapaukset ovat olleet korjautuvia, ja niitä on esiintynyt lähinnä lapsilla, joiden veressä takrolimuusin minimipitoisuudet ovat olleet selvästi suositeltavia enimmäisarvoja suuremmat. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen riskiä, ovat aiempi sydänsairaus, kortikosteroidien käyttö, hypertensio, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nesteylikuormitus ja turvotus. Riskipotilaita, etenkin pieniä lapsia ja voimakasta immunosuppressiohoitoa saavia, tuleekin seurata tarkoin esimerkiksi sydämen kaiku-kuvauksin ja EKG-tutkimuksin sekä ennen siirtoleikkausta että sen jälkeen (esim. aluksi 3 kk kuluttua ja tämän jälkeen 9–12 kk kuluttua leikkauksesta). Jos poikkeavuuksia ilmenee, on harkittava takrolimuusiannosten pienentämistä tai siirtymistä toiseen immunosuppressiiviseen hoitoon. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-aikaa ja 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 tai elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä tai hankinnainen pitkä 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

Takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen Epstein–Barrin virukseen liittyviä lymfoproliferatiivisia tauteja (ks. kohta 4.8). Takrolimuusihoitoon siirtyville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti lymfosyyttitoimintaa estävää hoitoa. Lymfoproliferatiivisten tautien riskin on ilmoitettu suurentuneen hyvin nuorilla (alle 2-vuotiailla), EBV-VCA-negatiivisilla lapsilla. Näiden potilaiden EBV-VCA-vasta-ainestatus tuleekin määrittää ennen takrolimuusihoidon aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista EBV-PCR-seurantaa. EBV-PCR-tutkimusten tulokset voivat pysyä positiivisina useiden kuukausien ajan, mikä ei sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen tautiin eikä lymfoomaan.

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

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

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen reversiibeliä posteriorista enkefalopatiaa (PRES). Jos takrolimuusihoitoa saavalla potilaalla on PRES-enkefalopatiaan viittaavia oireita kuten päänsärkyä, psyykkisen tilan muutoksia, kouristuskohtauksia tai näköhäiriöitä, on ryhdyttävä

asianmukaisesti radiologisiin tutkimuksiin (esim. magneettikuvaus). Jos potilaalla todetaan PRES, verenpainetta tulee seurata asianmukaisesti ja systeeminen takrolimuusihoito tulee lopettaa välittömästi. Useimmat potilaat toipuvat täysin asianmukaisten toimien jälkeen.

Opportunisti-infektiot

Opportunististen infektioiden (bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioiden) riski on suurentunut immunosuppressiivista hoitoa kuten takrolimuusia käyttävillä potilailla. Tällaisia tauteja ovat esimerkiksi BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virukseen liittyvä progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Näitä infektoita esiintyy usein potilailla, joiden immunosuppressiivinen kokonaistaakka on suuri. Ne voivat aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia tiloja, ja lääkärin tulee ottaa asia huomioon, jos potilaan munuaistoiminta huononee tai hänellä on neurologisia oireita.

Puhdas punasoluaplasia

Takrolimuusihoitoa saavilla potilailla on raportoitu puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA).

Kaikilla potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19, perussairaus tai PRCA:han liittyvä samanaikainen lääkitys.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Erityistä varovaisuutta tulee harjoittaa hoidettaessa potilaita, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-meetyymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

Systeemiseen verenkiertoon päässyt takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4-entsyymitoiminnan välityksellä. Myös ruoansulatuskanavassa tapahtuvasta CYP3A4-metaboliasta on näyttöä. Tunnetusti CYP3A4-toimintaa estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden tai rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja suurentaa tai pienentää siten veren takrolimuusipitoisuuksia. Näin ollen on erittäin suositeltavaa seurata tarkasti veren takrolimuusipitoisuuksia sekä QT-ajan pidentymistä (EKG:n avulla), munuaisten toimintaa ja muita haittavaikutuksia aina, kun potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti CYP3A-metaboliaan vaikuttavia aineita, ja keskeyttää käyttöä tai muuttaa takrolimuusiannosta tarpeen mukaan takrolimuusialtistuksen pitämiseksi tasaisena (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metabolian estäjät

Seuraavien aineiden on osoitettu suurentavan kliinisesti veren takrolimuusipitoisuuksia: Sienilääkkeillä kuten ketokonatsolilla, flukonatsolilla, itrakonatsolilla ja vorikonatsolilla, makrolidi-antibiootti erytromysiinillä, HIV-proteaasin estäjillä (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri) sekä HCV-proteaasin estäjillä (esim. telapreviiri, bosepreviiri) on havaittu olevan voimakkaita yhteisvaikutuksia takrolimuusin kanssa. Näiden aineiden samanaikainen käyttö voi vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä lähes kaikkien potilaiden kohdalla.

Takrolimuusilla on havaittu olevan heikompi yhteisvaikutuksia klorimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa.

Seuraavien aineiden on osoitettu estävän mahdollisesti takrolimuusin metaboliaa *in vitro*: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytioini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni, troleandomysiini.

Greippimehun on ilmoitettu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, joten sitä tulee välttää.

Lansopratsoli ja siklosporiini saattavat mahdollisesti estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja sen vuoksi lisätä takrolimuusin pitoisuutta kokoveressä.

Muut yhteisvaikutukset, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien kohoamiseen

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

Muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä, jotka saattavat lisätä takrolimuusin systeemistä altistusta, ovat prokineettinen aine metoklopramidi, simetidiini ja magnesiumalumiinihydroksidi.

Metabolian indusorit

Seuraavien aineiden on osoitettu pienentävän kliinisesti veren takrolimuusipitoisuuksia:

Rifampisiinilla, fenytoiinilla ja mäkikuisamalla (*Hypericum perforatum*) on havaittu olevan voimakkaita yhteisvaikutuksia takrolimuusin kanssa. Näiden aineiden käyttö voi vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista lähes kaikkien potilaiden kohdalla. Myös fenobarbitaalin ja takrolimuusin välillä on havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Kortikosteroidien ylläpitoannosten on osoitettu pienentävän veren takrolimuusipitoisuuksia.

Akuutin hyljinnän hoidossa käytettävä suuriannoksinen prednisoloni tai metyyliprednisoloni saattaa suurentaa tai pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia.

Karbamatsepiini, metamitsoli ja isoniatsidi saattavat pienentää takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusin tiedetään olevan CYP3A4-estäjä, joten takrolimuusin käyttö yhdessä tunnetusti CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa näiden lääkkeiden metaboliaan.

Siklosporiinin puoliintumisaika pitenee, kun samanaikaisesti käytetään takrolimuusia.

Myös synergisiä/additiivisia munuaistoksisia vaikutuksia voi esiintyä. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun takrolimuusia annetaan aiemmin siklosporiinia saaneille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuuksia.

Takrolimuusi saattaa pienentää steroidipohjaisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa ja suurentaa siten hormoniaaltistusta. Ehkäisy menetelmien valinnassa tulee siis noudattaa erityistä varovaisuutta.

Takrolimuusin ja statiinien yhteisvaikutuksista on vain rajallisesti tietoa. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että takrolimuusin samanaikainen käyttö ei vaikuta juurikaan statiinien farmakokinetiikkaan.

Eläintutkimusten tulokset ovat osoittaneet, että takrolimuusi saattaa mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja fenatsonin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Muut yhteisvaikutukset, joilla saattaa olla kliinisesti haitallinen vaikutus

Takrolimuusin käyttö yhdessä tunnetusti munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden (esim. aminoglykosidien, gyraasimestäjäin, vankomysiinin, sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmän, NSAID-lääkkeiden, gansikloviirin ja asikloviirin) kanssa saattaa korostaa näiden aineiden munuais- tai neurotoksisia vaikutuksia.

Takrolimuusin ja amfoterisiini B:n tai ibuprofeenin samanaikaisen käytön on havaittu johtaneen munuaistoksisuuden korostumiseen.

Takrolimuusihoitoon voi liittyä hyperkalemiaa tai aiemman hyperkalemian pahenemista, joten runsasta kaliumin saantia ja kaliumia säästävien diureettien (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen, ja takrolimuusihoidon aikana annettujen rokotteiden teho voi heikentyä. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmiseltä saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan. Elinsiirtopotilailta saadut rajalliset tiedot eivät anna näyttöä siitä, että takrolimuusihoito suurentaisi raskauden kulkuun ja sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten riskiä verrattuna muihin immunosuppressantteihin. Spontaaneja keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Hoidon tarpeen vuoksi takrolimuusin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole ja jos odotettavissa olevat hyödyt oikeuttavat sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit. Raskausaikaisen altistuksen jälkeen on suositeltavaa seurata vastasyntyneen vointia takrolimuusin mahdollisten haittavaikutusten (etenkin munuaishaittojen) varalta. Ennenaikaisuuden (< 37 viikkoa) riski on olemassa, samoin vastasyntyneen hyperkalemian riski. Hyperkalemia korjautuu kuitenkin spontaanisti.

Rotalla ja kanilla emolle toksiset takrolimuusiannokset aiheuttivat alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ihmiseltä saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Vastasyntyneeseen kohdistuvien haittojen riskiä ei voida sulkea pois, joten takrolimuusihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Takrolimuusilla todettiin urosrottien fertiliteettiin haitallista vaikutusta, joka ilmeni vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takrolimuusi saattaa aiheuttaa näköhäiriöitä ja neurologisia häiriöitä. Vaikutus voi korostua, jos takrolimuusia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Immunosuppressanttien haittavaikutusprofiilia on usein vaikea selvittää potilaiden perussairauden ja heidän käyttämänsä monilääkityksen vuoksi.

Monet seuraavassa kuvatuista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai lievittyvät, kun annosta pienennetään. Peroraaliseen antoon liittyy nähtävästi vähemmän haittavaikutuksia kuin laskimoon tapahtuvaan annosteluun.

Lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset luetellaan alla niiden esiintymistiheyden mukaan yleisimmästä alkaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Kuten muidenkin voimakkaiden immunosuppressanttien käyttöön, myös takrolimuusihoitoon liittyy usein suurentunut infektioriski (virukset, bakteerit, sienet, alkueläimet). Potilaalla entuudestaan olleiden infektioiden kulku voi pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

Immunosuppressantteja kuten takrolimuusia saaneilla potilailla on ilmoitettu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JCV-infektioon liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Immunosuppressiivista hoitoa saavien potilaiden syöpäriski on suurentunut. Takrolimuusihoiton yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mm. EBV-infektioon liittyviä lymfoproliferatiivisia tauteja ja ihosyöpiä.

Veri ja imukudos:

yleiset: anemia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi, punasoluarvojen poikkeavuudet
melko harvinaiset: koagulopatiat, koagulaatio- ja vuotoarvojen poikkeavuudet, pansytopenia, neutropenia
harvinaiset: tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia
tuntemattomat: puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä:

Takrolimuusia käyttävillä potilailla on havaittu allergisia ja anafylaktoideja reaktioita (ks. kohta 4.4).

Umpieritys:

harvinaiset: hirsutismi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

hyvin yleiset: hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia
yleiset: hypomagnesemia, hypofosfatemia, hypokalemia, hypokalsemia, hyponatremia, nesteylikuormitus, hyperurikemia, ruokahalun heikkeneminen, metabolinen asidoosi, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, muut elektrolyyttihäiriöt
melko harvinaiset: nestehukka, hypoproteinemiat, hyperfosfatemia, hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt:

hyvin yleiset: unettomuus
yleiset: ahdistuneisuus, sekavuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, masennus, masentuneisuus, mielialahäiriöt ja mielialan muutokset, painajaiset, aistiharhat, psyyken häiriöt
melko harvinaiset: psykoottiset häiriöt

Hermosto:

hyvin yleiset: vapina, päänsärky
yleiset: kouristukset, tajunnan tason häiriöt, parestesiat ja dysestesiat, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, kirjoittamisen häiriöt, hermoston häiriöt
melko harvinaiset: kooma, keskushermoston verenvuodot ja aivoverenkierron häiriöt, paralyysit ja paresit, enkefalopatiat, puheen ja kielen häiriöt, muistinmenetys
harvinaiset: hypertonia
hyvin harvinaiset: myastenia

Silmät:

yleiset: näön hämärtyminen, valonarkuus, silmien häiriöt
melko harvinaiset: kaihi
harvinaiset: näön menetys

Kuulo ja tasapainoelin:

yleiset: tinnitus
melko harvinaiset: huonokuuloisuus (hypakusia)
harvinaiset: sensorineuraalinen kuulon menetys
hyvin harvinaiset: heikentynyt kuulo

Sydän:

yleiset:	iskeemiset sepelvaltimoiden häiriöt, takykardia
melko harvinaiset:	kammioarytmiat ja sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kammiohypertrofia, supraventrikulaariset arytmiat, sydämentykytys
harvinaiset:	perikardiumeffuusio
hyvin harvinaiset:	kääntyvien kärkien takykardia

Verisuonisto:

hyvin yleiset:	hypertensio
yleiset:	verenvuodot, tromboemboliset ja iskeemiset tapahtumat, ääreisverenkierron häiriöt, hypotensiiviset verenkiertohäiriöt
melko harvinaiset:	infarkti, raajan syvä laskimotromboosi, sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

yleiset:	hengenahdistus, keuhkoparenkyymin sairaudet, pleuraeffuusio, nielutulehdus, yskä, nenän tukkoisuus ja tulehdukset
melko harvinaiset:	hengitysvajaus, hengitystiesairaudet, astma
harvinaiset:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö:

hyvin yleiset:	ripuli, pahoinvointi
yleiset:	ruoansulatuskanavan tulehdukset, ruoansulatuskanavan haavaumat ja perforaatio, ruoansulatuskanavan verenvuoto, suutulehdus ja haavaumat, askites, oksentelu, ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu, dyspepsian oireet ja löydökset, ummetus, ilmavaivat, vatsan pullotus ja turvotus, löysät ulosteet, ruoansulatuskanavan oireet ja löydökset
melko harvinaiset:	paralyyttinen ileus, akuutti ja krooninen haimatulehdus, ruokatorven refluksitauti, heikentynyt mahan tyhjeneminen
harvinaiset:	subkliininen ileus, haiman pseudokystat

Maksa ja sappi:

yleiset:	kolestaasi ja ikterus, maksasoluvauriot ja maksatulehdus, kolangiitti
harvinaiset:	maksavaltimon tromboosi, veno-okklusiivinen maksasairaus
hyvin harvinaiset:	maksan vajaatoiminta, sappiteiden stenoosi

Iho ja ihonalainen kudokset:

yleiset:	kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu
melko harvinaiset:	ihotulehdus, valoherkkyys
harvinaiset:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
hyvin harvinaiset:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Luusto, lihakset ja sidekudos:

yleiset:	nivelkipu, lihasspasmit, raajakipu, selkäkipu
melko harvinaiset:	nivelten häiriöt
harvinaiset:	liikuntakyvyn heikkeneminen

Munuaiset ja virtsatie:

hyvin yleiset:	munuaistoiminnan häiriöt
yleiset:	munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, oliguria, munuaistubulusten nekroosi, toksinen nefropatia, virtsan poikkeavuudet, virtsarakko- ja virtsaputkioireet
melko harvinaiset:	anuria, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
hyvin harvinaiset:	nefropatia, hemorraginen kystiitti

Sukupuolielimet ja rinnat:

melko harvinaiset:	dysmenorrea ja verenvuoto kohdusta
--------------------	------------------------------------

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

yleiset:	asteniatilat, kuumetilat, turvotus, kipu ja epämukavuus, ruumiinlämmön aistimisen häiriöt
melko harvinaiset:	monielinvaurio, influenssan kaltainen sairaus, huono lämmönsieto, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus, epätavalliset tuntemukset
harvinaiset:	jano, kaatumiset, kiristävä tunne rinnassa, haavaumat
hyvin harvinaiset:	rasvakudoksen lisääntyminen

Tutkimukset:

<u>yleiset:</u>	maksaentsyymiarvojen ja maksan toiminnan poikkeavuudet, veren AFOS-arvojen suureneminen, painon nousu
<u>melko harvinaiset:</u>	kohonneet amylaasiarvot, poikkeavat EKG-lyödökset, poikkeavat löydökset sykkeen ja pulssin mittauksessa, painon lasku, veren laktaattidehydrogenaasiarvojen suureneminen
<u>harvinaiset:</u>	poikkeavat kaikukardiografialöydökset, EKG-tutkimuksessa todettava QT-ajan pidentyminen

Vammat ja myrkytykset:

yleiset:	primaarisierteen toimintahäiriö
----------	---------------------------------

Lääkitysvirheitä, mm. vahingossa tai ilman valvontaa tapahtunutta välittömästi vapautuvien takrolimuusivalmisteiden vaihtumista depotmuotoisiin tai päinvastoin, on havaittu. Useita tällaisiin tilanteisiin liittyneitä siirteen hyljintätapauksia on ilmoitettu (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain rajallisesti kokemusta. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on ilmoitettu. Oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, letargia, kohonneet veren ureatyypiarvot ja seerumin kreatiniiniarvojen sekä ALAT-arvojen suureneminen.

Takrolimuusille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksissa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin ja annettava oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusia ei todennäköisesti pystytä poistamaan dialyysin avulla, sillä sen molekyylipaino on suuri ja vesiliukoisuus huono ja se sitoutuu voimakkaasti punasoluihin ja plasman proteiineihin. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään hemofiltration tai -diafiltraation 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: Kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Molekyylitasolla takrolimuusi vaikuttaa nähtävästi sitoutumalla sytosolin FKBP12-proteiiniin, joka vastaa yhdisteen kertymisestä solun sisälle. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu selektiivisesti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa, jolloin T-solujen signaalintireitit estyvät kalsiumriippuvaisesti ja tiettyjen lymfokiinigeenien transkriptio estyy.

Takrolimuusi on erittäin voimakas immunosuppressantti, jonka teho on osoitettu sekä *in vitro* että *in vivo*.

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

Julkaistut tiedot muiden elinten siirroista

Takrolimuusista on tullut haiman-, keuhkon- ja suolensierpotilaisten yleisesti hyväksytty ensilinjan immunosuppressantti. Julkaistuissa prospektiivisissä tutkimuksissa arvioitiin takrolimuusin käyttöä ensimmäisenä immunosuppressanttina noin 175 keuhkosiirpotilalla, 475 haimansiirpotilalla ja 630 suolensierpotilalla. Yleisesti ottaen takrolimuusin turvallisuusprofiili vaikutti olevan näissä julkaistuissa tutkimuksissa samankaltainen kuin laajemminkin tutkimuksissa, joissa takrolimuusia käytettiin ensimmäisenä immunosuppressanttina maksan-, munuaisen- tai sydämensiirron jälkeen. Kunkin käyttöaiheen suurimpien tutkimusten tehokkuustiedot esitellään lyhyesti alla.

Keuhkosiirto

Tuoreen monikeskustutkimuksen välianalyysissä arvioitiin 110 potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Peroraalinen takrolimuusiannos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen takrolimuusiryhmässä todettiin vähemmän akuutteja hyljintäepisoodeja kuin siklosporiiniryhmässä (11,5 % ja 22,6 %) ja vähemmän kroonista hyljintää eli obliteroivaa bronkioliittia (2,86 % ja 8,57 %). 1 vuoden kuluttua potilaiden elossaoloprosentti oli takrolimuusiryhmässä 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 % (Treede et al., 3. International Congress on Immunosuppression -kongressi, San Diego, Yhdysvallat, 2004;abstrakti 22).

Toisen satunnaistetun tutkimuksen takrolimuusiryhmään otettiin 66 potilasta ja siklosporiiniryhmään 67. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,025 mg/kg/vrk. Peroraalinen takrolimuusiannos oli 0,15 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta muutettiin niin, että minimipitoisuudet saatiin 10–20 ng/ml tavoitealueelle. 1 vuoden kuluttua potilaiden elossaoloprosentti oli takrolimuusiryhmässä 83 % ja siklosporiiniryhmässä 71 %. 2 vuoden elossaoloprosentit olivat 76 % ja 66 %. Takrolimuusiryhmässä esiintyi numeerisesti vähemmän akuutteja hyljintäepisoodeja 100 potilaspäivää kohti (0,85 episodtia) kuin siklosporiiniryhmässä (1,09 episodtia). Obliteroivaa bronkioliittia todettiin 21,7 %:lla takrolimuusiryhmän ja 38,0 %:lla siklosporiiniryhmän potilaista ($p = 0,025$). Siklosporiiniryhmän potilaiden siirtyminen takrolimuusihoidon oli merkittävästi yleisempää ($n = 13$) kuin takrolimuusiryhmän potilaiden siirtyminen siklosporiinihoidon ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Lisäksi eräissä kahden keskuksen tutkimuksissa satunnaistettiin 26 potilasta takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Peroraalinen takrolimuusiannos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta muutettiin niin, että minimipitoisuudet saatiin 12–15 ng/ml tavoitealueelle. 1 vuoden elossaoloprosentit olivat takrolimuusiryhmässä 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %. Niiden potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt akuuttia hyljintää, oli takrolimuusiryhmässä siklosporiiniryhmää

suurempi sekä 6 kk kohdalla (57,7 % takrolimuusiryhmässä ja 45,8 % siklosporiiniryhmässä) että 1 vuoden kohdalla keuhkonsiirron jälkeen (50 % ja 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Elossaoloprosentit olivat samaa luokkaa kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Akuutin hyljinnän ilmaantuvuus oli takrolimuusiryhmässä numeerisesti pienempää kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa ilmoitettiin myös, että takrolimuusiryhmässä esiintyi merkitsevästi vähemmän obliteroivaa bronkioliittia.

Haimansiirto

Monikeskustutkimukseen otettiin 205 potilasta, joille tehtiin yhtä aikaa haiman ja munuaisen siirto. Heidät satunnaistettiin saamaan takrolimuusia (n = 103) tai siklosporiinia (n = 102). Tutkimussuunnitelman mukainen takrolimuusin peroraalinen aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk, minkä jälkeen annosta muutettiin niin, että minimipitoisuudet saatiin tavoitealueelle (8–15 ng/ml päivään 5 mennessä ja 5–10 ng/ml 6 kk jälkeen). Takrolimuusiryhmässä haimasiirteiden toiminta 1 vuoden kohdalla oli merkitsevästi yleisempää (91,3 %) kuin siklosporiiniryhmässä (74,5 %, p < 0,0005). Munuaissiirteiden toiminta oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilasta siirtyi siklosporiiniryhmästä takrolimuusihoidon, kun taas takrolimuusihoidosta vaihtoehtoiseen hoitoon siirtyneitä oli vain 6 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Suolensiirto

Yhdestä keskukselta saadut julkaistut kliiniset tiedot takrolimuusin ja prednisonin käytöstä suolensiirtopotilaiden ensilinjan hoitona osoittivat, että 155 potilaan (65: vain suoli, 75: maksa ja suoli, 25: useita elimiä) määräväleihin lasketut elossaoloprosentit olivat 1 vuoden kohdalla 75 %, 5 vuoden kohdalla 54 % ja 10 vuoden kohdalla 42 %. Ensimmäisinä vuosina takrolimuusin peroraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa 11 vuoden ajan.

Monet eri innovaatiot vaikuttivat todennäköisesti tulosten paranemiseen tässä käyttöaiheessa ajan mittaan (mm. Epstein–Barr-viruksen [EBV] ja CMV-infektioiden varhaistoteamista edistävät tekniikat, luuytimen kantasolujen samanaikainen siirto, interleukiini-2-antagonisti daklitsumabin käyttö liitännäishoitona, takrolimuusin aloitusannosten pienentäminen niin, että minimipitoisuuksien tavoitearvot ovat 10–15 ng/ml, ja äskettäin myös siirteiden sädetys) (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Takrolimuusin on osoitettu imeytyvän kaikkialta ihmisen ruoansulatuskanavasta. Kun takrolimuusikapseleita otetaan suun kautta, takrolimuusin huippupitoisuudet (C_{max}) veressä saavutetaan noin 1–3 tunnissa. Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti suhteellisen pitkän ajan kuluessa, jolloin imeytymisprofiili on suhteellisen tasainen. Peroraalisen takrolimuusin biologinen hyötyosuus on noin 20–25 %.

Kun takrolimuusia annettiin suun kautta (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, vakaan tilan takrolimuusipitoisuudet saavutettiin useimmilla potilailla 3 päivässä.

Adport 0,5 mg, 1 mg ja 5 mg koviekapselien on osoitettu olevan terveillä henkilöillä bioekvivalentteja keskenään, kun käytetty annos on sama.

Takrolimuusi imeytyy nopeimmin ja tehokkaimmin, kun se otetaan tyhjään mahaan. Ruoan nauttiminen hidastaa takrolimuusin imeytymistä ja pienentää imeytymisprosentteja etenkin, jos lääke otetaan runsasrasvaisen aterian jälkeen. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävän aterian vaikutus on vähäisempi.

Maksansiirtopotilailla, joiden tila oli vakaa, peroraalisen takrolimuusin biologinen hyötyosuus pieni, kun se otettiin kohtalaisen määrän rasvaa (34 % energiasisällöstä) sisältävän aterian jälkeen. Kokoveren AUC-arvot ja C_{max} -arvot pienenevät selvästi (27 % ja 50 %), ja t_{max} -aika pitenee (173 %).

Eräissä tutkimuksissa munuaisensiirtopotilaat, joiden tila oli vakaa, saivat takrolimuusia välittömästi tavanomaisen mannermaisen aamiaisen jälkeen. Tällöin ruoan vaikutus peroraalisen takrolimuusin biologiseen hyötyosuuteen oli pienempi. Kokoveren AUC-arvot ja C_{max} -arvot pienenevät selvästi (2–12 % ja 15–38 %), ja t_{max} -aika pitenee (38–80 %).

Sappiteiden tukkeutuminen tai ahtautuminen ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen.

Vakaassa tilassa AUC-arvot korreloivat voimakkaasti kokoveren minimipitoisuuksien kanssa. Kokoveren minimipitoisuuksien seurannan avulla saadaankin hyvä käsitys systeemisestä altistuksesta.

Jakautuminen ja eliminaatio

Laskimoinfusiona annettava takrolimuusi jakautuu kaksivaiheisesti ihmisen elimistöön.

Systeemisessä verenkierrossa takrolimuusi sitoutuu voimakkaasti punasoluihin, ja kokoveren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde on noin 20:1. Plasmassa takrolimuusi sitoutuu voimakkaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin.

Takrolimuusi jakautuu tehokkaasti elimistöön. Plasman lääkepitoisuuksien perusteella laskettu vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 1 300 l (terveet henkilöt). Kokoveren perusteella laskettaessa vastaava luku on noin 47,6 l.

Takrolimuusin puhdistuma on pieni. 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 sydämensiirtopotilailla 3,9 l/h. Maksasiirteiden saaneilla lapsilla kokonaispuhdistuma on noin kaksinkertainen verrattuna maksasiirteiden saaneisiin aikuisiin. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurentavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, ja kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihtelee. Terveillä henkilöillä kokoveren puoliintumisaikan keskiarvo on noin 43 tuntia. Maksasiirteiden saaneilla aikuisilla se oli keskimäärin 11,7 h ja maksasiirteiden saaneilla lapsilla 12,4 h. Munuaissiirteiden saaneilla aikuisilla keskiarvo oli 15,6 h. Lääkkeen lyhyempi puoliintumisaika elinsiirtopotilailla johtuu osittain puhdistuman suurentumisesta.

Metabolia ja biotransformaatio

Takrolimuusi läpikäy voimakkaan, lähinnä CYP3A4-välitteisen maksametabolian. Se metaboloituu voimakkaasti myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Vain yhdellä niistä on todettu olevan takrolimuusin immunosuppressiivista tehoa muistuttava vaikutus *in vitro*. Muiden metaboliittien immunosuppressiivinen teho on heikko tai olematon. Systeemisessä verenkierrossa esiintyy vain yhtä inaktiivista metaboliittia pieninä pitoisuuksina. Metaboliitit eivät siis osallistu takrolimuusin farmakologiseen vaikutukseen.

Eliminaatio

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksisuus kohdistui lähinnä munuaisiin ja haimaan. Rotalla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kanilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta, kun niille annettiin takrolimuusia laskimoon.

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

Rotalla ja kanilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle merkitsevää toksisuutta. Rottanaaraiden lisääntymistoiminnot (mm. synnytysten onnistuminen) huononivat toksisia annoksia käytettäessä, ja jälkeläisten syntymäpaino, elinkelpoisuus ja kasvu heikkenivät.

Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömääriä ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kova liivatekapseli:

Adport 0.5 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Sorbitaanilauraatti
Keltainen rautaoksidi (E172)

Adport 0.75 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Briljanttisininen FCF (E 133)
Shellakka (E 904)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Kaliumhydroksidi (E 525)
Musta rautaoksidi (E 172)

Adport 1 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Sorbitaanilauraatti
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Adport 2 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punaisen rautaoksidi (E 172)

Briljanttisininen FCF (E 133)
Shellakka (E 904)
Propyleeniglykoli (E 1520)
Kaliumhydroksidi (E 525)
Musta rautaoksidi (E 172)

Adport 5 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Sorbitaanilauraatti
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n (polyvinyylidikloridin) kanssa. Putket, ruiskut ja muut Adport-kapselien sekoittamiseen ja antoon käytettävät laitteet eivät saa sisältää PVC:tä.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Pussin avaamisen jälkeen: 12 kuukautta. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkaus, joka on pakattu kuivausainetta sisältävään alumiinipussiin.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ja 100 kovan kapselin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,5 mg: 24877
0,75 mg: 31340
1 mg: 24878
2 mg: 31339

5 mg: 24879

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.01.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.3.2018