

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf 0,5 mg kapseli, kova  
Prograf 1 mg kapseli, kova  
Prograf 5 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Prograf 0,5 mg kova kapseli  
Jokainen kapseli sisältää 0,5 mg takrolimuusia (monohydraattina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 62,85 mg laktoosimonohydraattia  
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Prograf 1 mg kova kapseli  
Jokainen kapseli sisältää 1 mg takrolimuusia (monohydraattina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 61,35 mg laktoosimonohydraattia  
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jääniteitä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Prograf 5 mg kova kapseli  
Jokainen kapseli sisältää 5 mg takrolimuusia (monohydraattina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 123,60 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

*Prograf 0,5 mg kova kapseli*

Kapseli, kova

Läpinäkymätön, kellertävä kova liivatekapseli, johon on painettu punaisella merkintä ”0.5 mg” ja ”[f]607”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

*Prograf 1 mg kova kapseli*

Kapseli, kova

Läpinäkymätön, valkoinen kova liivatekapseli, johon on painettu punaisella merkintä ”1 mg” ja ”[f]617”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

*Prograf 5 mg kova kapseli*

Kapseli, kova

Läpinäkymätön, harmahtavan punainen kova liivatekapseli, johon on painettu valkoisella merkintä ”5 mg” ja [f]657. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen maksa-, munuais- tai sydänsiirteen saaneilla potilailla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen siirteen hyljinnän hoito.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Prograf-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.

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtaminen keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa 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.

### Yleisohjeet

Alla esitetyt aloitusannossuositukset ovat vain ohjeellisia. Prograf-annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääke pitoisuuksien seurantaa (tavoitteelliset kokoveren jäännöspitoisuuksuositukset on annettu alla). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

Prograf voidaan antaa laskimoon tai suun kautta (oraalisesti). Yleensä annostuksen voi aloittaa oraalisesti, tarvittaessa kapselin sisältö voidaan antaa veteen sekoitettuna nenä-mahaletkun avulla. Prograf annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Prograf-annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

### Antotapa

Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Kapselit on nautittava välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen. Potilasta on neuvottava olemaan nielemättä kuivausainetta. Kapselit tulee niellä nesteen (mieluiten veden) kanssa.

Kapselit tulee yleensä antaa tyhjään vatsaan tai viimeistään tunti ennen ateriala tai 2–3 tuntia aterian jälkeen, maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2).

### Hoidon kesto

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteen hylkimisen estämiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kestoä taten voida rajata.

### Annossuositukset – Maksansiirto

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - aikuiset

Oraalinen Prograf-aloitusannos on 0,10–0,20 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääkettä annetaan laskimoon 0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

#### Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Prograf-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on

mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Prografia monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

#### Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia Prograf-annoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8), Prograf-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä Prograf-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta Prograf-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

#### **Annossuositukset – Munuaisensiirto**

##### Siirteen hyljinnän ehkäisy - aikuiset

Oraalinen Prograf aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,05–0,10 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

##### Siirteen hyljinnän ehkäisy - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,075–0,100 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

##### Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen Prograf-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen Prografiin perustuvaan kaksoislääkitykseen.

Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

##### Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia Prograf-annoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8), Prograf-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä Prograf-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta Prograf-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

#### **Annossuositukset – Sydämensiirto**

##### Siirteen hyljinnän ehkäisy - aikuiset

Prograf-valmistetta voidaan käyttää vasta-ainevalmisteen kanssa, jolloin Prograf-hoito voidaan aloittaa myöhemmin. Potilaille, joiden kliininen tila on vakaa, Prograf-valmistetta voidaan antaa ilman vasta-aineita.

Vasta-ainevalmisteiden annon jälkeen aloitetaan oraalinen Prograf-hoito; aloitusannos on 0,075 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen annostelu aloitetaan 5 päivän kuluessa kirurgiasta heti, kun potilaan kliininen tila on vakiintunut. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostusta, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Vaihtoehtoisesti on annettu takrolimuusia oraalisesti 12 tunnin ajan siirtoleikkauksen jälkeen. Tätä hoitotapaa sovellettiin potilaisiin, joilla ei ollut elimellistä toimintahäiriötä (esim. munuaisten toimintahäiriötä). Tällöin takrolimuusin oraalinen aloitusannos 2–4 mg/vrk yhdistettiin

mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin tai sirolimuusiin ja kortikosteroideihin.

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - lapset

Prografia on käytetty sekä vasta-ainevalmisteiden kanssa että niitä ilman sydämensiirron saaneilla lapsipotilailla.

Jos vasta-ainevalmisteita ei ole annettu, Prograf-hoito aloitetaan suonensisäisellä annostuksella; suositeltu annos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Kokoveren takrolimuusipitoisuuden tavoitearvo on 15–25 ng/ml. Oraalinen hoito aloitetaan heti kun se on kliinisesti mahdollista. Oraalisen hoidon ensimmäinen annos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se annetaan 8–12 tuntia suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos vasta-ainevalmisteita on annettu ja Prograf-hoito aloitetaan suun kautta, suositeltu aloitusannos on 0,10–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

#### Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen Prograf-annoksia yleensä pienennetään.

Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

#### Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia Prograf-annoksia, lisänä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Siirryttäessä Prograf-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos aikuisilla on 0,15 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin).

Siirryttäessä Prograf-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos lapsilla on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin).

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta Prograf-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

#### **Annossuositukset – hyljintäepisodien hoito, muut allograftit**

Keuhko-, haima- ja ohutsuolisiirrepotilaiden annossuositukset perustuvat kliinisistä prospektiivisistä tutkimuksista saatuihin vähäisiin tietoihin. Prograf-valmistetta on käytetty keuhkosiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,10–0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,3 mg/kg/vrk.

#### **Annosmuutokset erityispotilasryhmissä**

##### Maksan vajaatoimintapotilaat

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

##### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

##### Pediatriset potilaat

Samanarvoisten veripitoisuuksien saavuttamiseksi lapsipotilaiden annosten on yleensä oltava 1½–2 kertaa suurempia kuin aikuisten.

##### Iäkkäät

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

##### Siirtyminen pois siklosporiinihoidosta

Varovaisuutta on noudatettava, kun potilas siirretään siklosporiinipohjaisesta hoidosta Prografiin perustuvaan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Prograf-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos

siklosporiinipitoisuudet ovat korkeita. Käytännössä Prograf-hoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

#### Kokoveren vähimmäispitoisuuksien tavoitesuositukset

Annostuksen tulee pääasiallisesti perustua hyljinnän kliiniseen arvioon ja kunkin potilaan yksilölliseen lääkkeen sietokykyyn.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Näihin kuuluu myös puoliautomaattinen mikropartikkelientsyymi-immuunimääritys (MEIA). Julkaistuissa artikkeleissa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkisessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä.

Veren takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia tulee tarkkailla elimensiirron jälkeisessä vaiheessa. Oraalisen annostelun aikana jäännöspitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veripitoisuuden seurantatiheyden on perustuttava kliinisiin tarpeisiin. Koska Prograf-lääkkeen puhdistuma on alhainen, annosmuutokset saattavat näkyä pitoisuuksissa vasta useiden päivien kuluttua. Veren jäännöspitoisuuksia tulee seurata suunnilleen kahdesti viikossa varhaisessa siirronjälkeisessä vaiheessa ja jaksottaisesti ylläpito-hoidon aikana. Veren takrolimuusivähimmäispitoisuuksia tulee seurata myös annoksen tai immunosuppressiivisen lääkityksen muutoksen jälkeen tai annettaessa samanaikaisesti aineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

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 olleet noin 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja noin 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Ylläpito-hoidossa maksan-, munuaisen- että 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 takrolimuusimuotoa asianmukaisella vuorokausiannostuksella. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

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

Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

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

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 tai muiden rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää Prograf-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

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

Kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja on syytä välttää (ks. kohta 4.5).

Takrolimuusin ja tiettyjen munuaistoksisten 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.

#### Maha-suolikanavan häiriöt

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

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

#### Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt ensisijaisesti lapsilla, joilla takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja maksimipitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja edeema. Niinpä suuren riskin potilaita, erikoisesti nuoria lapsia ja voimakkaasti immunosuprimoituja potilaita, tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukuvauksen ja EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.–12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehitystä, on harkittava Prograf-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä ja saattaa aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymistä lisääviä riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla itsellään tai joiden sukulaisilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä, kongestiivinen sydänsairaus, bradyarytmia ja elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma tai hankittu pidentynyt QT-aika tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä, aiheuttavan elektrolyyttihäiriöitä tai lisäävän takrolimuusialtistusta (ks. kohta 4.5).

#### Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Prograf-valmistetta saaville potilaille on raportoitu kehittyvän Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaille, jotka on siirretty Prograf-hoitoon, ei pidä antaa samanaikaisesti antilymfosyyttihoitoa. Hyvin nuorilla (<2 vuotta), EBV-VCAseronegatiivisilla potilailla on ilmoitettu olevan suurentunut riski lymfoproliferatiivisten häiriöiden kehittymiselle. Sen vuoksi tässä potilasryhmässä EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen kuin Prograf-hoito aloitetaan. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta. EBV-PCR-tutkimuksen avulla. EBV-PCR-tulos saattaa pysyä positiivisena kuukausia eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

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

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

#### 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.

#### Opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkkeellä, Prograf mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua opportunisti-infektioihin (bakteeri-, sieni- ja alkueläininfektiot). Näistä mainittakoon BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkkeiden tulee huomioida hoitaessaan potilaita, joiden munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita.

#### Puhdas punasoluaplasia

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

#### Apuaineet

Koska Prograf sisältää laktoosia, erityistä varovaisuutta on noudatettava harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden hoidossa.

Prograf 0,5 mg ja 1 mg kapseleiden merkitsemisessä käytetty painomuste sisältää soijalesitiiniä. Pähkinälle tai soijalle yliherkkien potilaiden kohdalla yliherkkyysriski ja sen vakavuus tulee suhteuttaa Prografin käytöstä saatavaan hyötyyn.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Metaboliset yhteisvaikutukset

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

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

#### Metabolian estäjät

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu lisäävän veren takrolimuusi pitoisuuksia :

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin ja vorikonatsolin, makrolidiantibiootti erytromysiinin, HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri) sekä HCV-proteaasi-inhibiittorien (esim. telapreviiri, bosepreviiri) kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla. Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa.

*In vitro* -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoiini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni, troleandomysiini. Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää.

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

Muut yhteisvaikutukset, jotka mahdollisesti johtavat kohonneisiin veren takrolimuusipitoisuuksiin  
Takrolimuusi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten 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 prokineettisen aineen metoklopramidin, simetidiinin ja magnesiumalumiinihydroksidin kanssa.

#### Metaboliainduktoirit

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu vähentävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Rifampisiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on havaittu voimakkaita yhteisvaikutuksia, jotka voivat vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista melkein kaikilla potilailla. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia on todettu myös fenobarbitaalin kanssa.

Kortikosteroidien ylläpitoannosten on todettu voivan pienentää takrolimuusin pitoisuuksia veressä.

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

Karbamatsepiini, metamiisoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

#### Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

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

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

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäten siten hormoniaaltistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskaudenehkäisymenettelmistä.

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Olemassa olevan tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan. Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja fenatsonin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

#### Muut yhteisvaikutukset, joista on aiheutunut kliinisesti haitallisia vaikutuksia

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

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

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



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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittatapahtumien vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkkeitä enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Muita epidemiologisia tietoja ei tällä hetkellä ole saatavissa. Mikäli hoito katsotaan välttämättömäksi, 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 haittavaikutusten varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (<37 viikkoa) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa; hyperkalemia kuitenkin paranee itsestään. Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

Monet seuraavassa listassa luetelluista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai voivat lievittyä annosta pienentämällä. Oraaliseen käyttöön näyttää liittyvän vähemmän haittavaikutuksia kuin laskimonsisäiseen käyttöön. Alla mainitut haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaisesti alenevassa järjestyksessä: 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).

##### Infektiot

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

BK-virusinfektioon liittyvää nefropatiaa sekä JC-virusinfektioon liittyvää etenevää multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML), on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä, Prograf 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 liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset ihokasvaimet, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

### Veri ja imukudos

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

### Immuunijärjestelmä

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

### Umpieritys

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

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

### Psyykkiset häiriöt

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

### Hermosto

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

### Silmät

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

### Kuulo ja tasapainoelin

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

### Sydän

yleinen:	iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia
melko harvinainen:	kammioeräiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, sydänvika, kardiomyopatiat, vasemman kammion liikakasvu, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, sydämentykytys
harvinainen:	perikardiaalinen effuusio
hyvin harvinainen:	<i>Torsades de Pointes</i>

### Verisuonisto

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

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

### Ruoansulatuselimistö

hyvin yleinen:	ripuli, pahoinvointi
yleinen:	maha-suolikanavan tulehdukset, ulseraatio ja perforaatio, verenvuoto maha-suolikanavassa, suutulehdus ja suunhaavaumat, askites, oksentelu, maha-suoli kanava- ja vatsakivut, dyspeptiset oireet, ummetus, ilmavaivat, pöhöttyminen ja turvotus, löysät ulosteet, maha-suolikanavan oireet
melko harvinainen:	suolilama (paralyttinen ileus), akuutti ja krooninen pankreatiitti, ruokatorven refluksitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen:	subileus, haiman pseudokysta

### Maksa ja sappi

yleinen:	kolestaasi ja ikterus, hepatosellulaariset vauriot ja hepatiitti, sappitietulehdus
harvinainen:	maksavaltimon tromboosi, maksalaskimon tukos
hyvin harvinainen:	maksan toimintahäiriö, sappiteiden häiriö

### Iho ja ihonalainen kudus

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

### Luusto, lihakset ja sidekudos

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

### Munuaiset ja virtsatie

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

### Sukuelimet ja rinnat

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

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

## Tutkimukset

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

## Vammat ja myrkytykset

yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt

Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtumista keskenään epähuomioissa, 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

Prograf-hoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin ja annettavaoireenmukaista 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 -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: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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 lymfokiinigeenien sarjan transkriptio estyy.

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

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

#### Julkaistuja tuloksia muiden elinten primaarisirroista

Prograf on kehittynyt hyväksytty ensisijainen siirronjälkeinen immunosuppressiolääke haima-, keuhko- ja ohutsuolensierrepotilaille. Prospektiivisissa, julkaistuissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosierrepotilaalla, 475 haimasierrepotilaalla ja 630 ohutsuolensierrepotilaalla. Takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa takrolimuusia on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

#### Keuhkonsiirto

Väli aika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta 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 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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

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

Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsierrosta (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

Eloonjäämisluvut 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

Monikeskustutkimuksen tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia ( $n = 103$ ) tai siklosporiinia

(n = 102). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädettiin niin, että vähimmäistavoitteeksi asetettu pitoisuus 8–15 ng/ml saavutettiin 5. päivään mennessä ja 5–10 ng/ml 6. kuukauden jälkeen. 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 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### Ohutsuolensiiro

Takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiiirron jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiire, 75:llä maksa-ohutsuolensiiire ja 25:llä monielinsiiire) aktuaariaalinen yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraaliset aloitusannokset olivat 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiiirron tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistamat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla daklitumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset vähimmäistavoitteeksi asetetun pitoisuuden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko maha-suolikanavan alueelta.

Prograf kapsleiden oraaliset annostukset jälkeen takrolimuusin huippupitoisuudet ( $C_{max}$ ) veressä todetaan suunnilleen 1–3 tunnissa. Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti pitkän ajan kuluessa ja imeytymisprofiili on silloin suhteellisen laakea. Takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 20 %–25 %.

Kun Prografia annettiin oraalisesti (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, sen vakaan tilan pitoisuudet todettiin pääosalla potilaista kolmen päivän kuluessa.

Terveillä vapaaehtoisilla Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg ja Prograf 5 mg kovien kapsleiden on osoitettu olevan biologisen hyötyosuuden suhteen samanarvoisia, kun annokset ovat olleet yhtä suuria. Takrolimuusin imeytyminen on nopeinta ja suurinta paasto-olosuhteissa. Takrolimuusi imeytyy hitaammin ja pienemmässä määrin, kun sitä annetaan aterian yhteydessä; suurin vaikutus on runsasrasvaisella aterialla. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävällä aterialla on vähemmän vaikutusta. Maksansiirtopotilailla, joiden siirronjälkeinen tila oli vakaa, Prografin oraalinen hyötyosuus pieni, kun sitä annettiin rasvapitoisuudeltaan (34 % kaloreista) kohtalaisen aterian jälkeen. AUC-arvon ja  $C_{max}$ -arvon pieneneminen (27 % ja 50 %) ja  $T_{max}$ -arvon piteneminen (173 %) kokoveressä olivat selviä.

Tutkimuksessa, jossa vakaassa tilassa olleille munuaissiirtopotilaille annettiin Prograf-valmistetta heti kevyen aamiaisen jälkeen, vaikutus oraaliseen hyötyosuuteen oli vähäinen. AUC- ja  $C_{max}$ -arvon pieneneminen (2–12 % ja 15–38 %) sekä  $T_{max}$ -arvon piteneminen (38–80 %) kokoveressä olivat selviä. Sappineste ei vaikuta Prografin imeytymiseen.

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

### Jakautuminen ja eliminaatio

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi.

Takrolimuusi sitoutuu systeemissä verenkierron voimakkaasti punasoluihin, jonka seurauksena suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa runsaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan  $\alpha$ -1-glykoproteiiniin.

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

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä (TBC) kokoveren pitoisuuksista arvioituna oli 2,25 l/tunti, ja aikuisten maksan- munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla vastaavasti 4,1 l/tunti, 6,7 l/tunti ja 3,9 l/h. Maksasiirteeseen saaneilla lapsipotilailla TBC on keskimäärin kaksinkertainen aikuisiin maksansiirtopotilaisiin verrattuna. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi havaittavien mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurentavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, sekä kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia. Aikuisilla maksansiirtopotilailla puoliintumisaikan keskiarvo kokoveressä oli 11,7 tuntia ja maksasiirteeseen saaneilla lapsipotilailla 12,4 tuntia, kun taas aikuisilla munuaisensiirtopotilailla vastaava luku oli 15,6 tuntia. Suurentuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla havaittuun lyhyempään puoliintumisaikaan.

### Metabolia ja biotransformaatio

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

### Erittyminen

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaniineilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Annettaessa takrolimuusista 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 Prografilla elinsiirroissa todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

Rotilla ja kaniineilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle merkittävää 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 motiiviteettia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Prograf 0,5 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Liivate

Kapselin kuoren painomuste: shellakka, lesitiini (soija), hydroksipropyyliselluloosa, simetikoni, punainen rautaoksidi (E172).

Prograf 1 mg kova kapseli  
Kapselin sisältö:  
Hypromelloosi  
Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate

Kapselin kuoren painomuste: shellakka, lesitiini (soija), hydroksipropyyliselluloosa, simetikoni, punainen rautaoksidi (E172).

Prograf 5 mg kova kapseli  
Kapselin sisältö:  
Hypromelloosi  
Kroskarmelloosinatrium  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Liivate

Kapselikuoren painomuste: shellakka, titaanidioksidi (E171) ja propyleeniglykoli.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n kanssa. Putket, ruiskut ja muut Prograf kapseleista valmistetun suspension valmistukseen tai antoon käytettävät laitteet eivät saa sisältää PVC:tä.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta  
Alumiinipussin avaamisen jälkeen: 1 v.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä lämpötiläsäilytysolosuhteita.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.  
Kovat kapselit tulee käyttää välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

PVC/PVDC- alumiiniläpipainopakkaus tai yksittäispakattu, perforoitu PVC/PVDC- alumiiniläpipainopakkaus. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 10 kapselia.  
2, 3, 5, 6, 9 ja 10 läpipainopakkausta alumiinipussissa, jossa on kuivausainetta.



Prograf 0,5 mg kova kapseli

Pakkauskoot:

20, 30, 50, 60 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa.

20x1, 30x1, 50x1, 60x1 ja 100x1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Prograf 1 mg kova kapseli

Pakkauskoot:

20, 30, 50, 60, 90 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa.

20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 ja 100x1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Prograf 5 mg kova kapseli

Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa.

30x1, 50x1, 60x1 ja 100x1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Astellas Pharma a/s

Kajakvej 2

2770 Kastrup

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Prograf 0,5 mg kova kapseli

13091

Prograf 1 mg kova kapseli

11829

Prograf 5 mg kova kapseli

11830

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Prograf 0,5 mg kova kapseli

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 06.07.1998

Väimeisin uudistamispäivämäärä: 27.11.2007

Prograf 1 mg kova kapseli

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.08.1996

Väimeisin uudistamispäivämäärä: 27.11.2007

Prograf 5 mg kova kapseli

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.08.1996

Väimeisin uudistamispäivämäärä: 27.11.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.5.2018