

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacni 0,5 mg kapseli, kova

Tacni 1 mg kapseli, kova

Tacni 5 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Tacni 0,5 mg kova kapseli sisältää 0,5 mg takrolimuusia

Yksi Tacni 1 mg kova kapseli sisältää 1 mg:n takrolimuusia

Yksi Tacni 5 mg kova kapseli sisältää 5 mg takrolimuusia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Tacni 0,5 mg kova kapseli sisältää 109,1 mg laktoosia

Yksi Tacni 1 mg kova kapseli sisältää 108,6 mg laktoosia

Yksi Tacni 5 mg kova kapseli sisältää 104,6 mg laktoosia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Tacni 0,5 mg kapseli, kova: Kovakuorisessa kapselissa on kermanvalkoinen yläosa ja kermanvalkoinen alaosa ja se sisältää valkoista jauhetta.

Tacni 1 mg kapseli, kova: Kovakuorisessa kapselissa on valkoinen yläosa ja valkoinen alaosa ja se sisältää valkoista jauhetta.

Tacni 5 mg kapseli, kova: Kovakuorisessa kapselissa on punainen yläosa ja punainen alaosa ja se sisältää valkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirännäisen hylkimisreaktion esto allogeenisen maksa-, munuais- tai sydänsiirteen saaneilla potilailla.

Allogeenista elimensiirtoa seuraavan, muihin immunosuppressiivisiin lääkevalmisteisiin reagoimattoman hylkimisreaktion hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Tacni-hoito vaatii huolellista, asiantuntevan ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Tätä lääkevalmistetta saa määrätä ja immunosuppressiivista hoitoa muuttaa ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta.

Epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa tapahtuva vaihto takrolimuusin nopeavaikutteisen ja pitkävaikutteisen lääkemuodon välillä ei ole turvallista. Se voi johtaa siirteen hylkimiseen tai haittavaikutusten esiintyvyyden lisääntymiseen, myös liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon, takrolimuusin systeemisen altistuksen kliinisesti merkityksellisten erojen vuoksi. Potilaan on käytettävä samaa takrolimuusilääkemuotoa sille tarkoitettulla vuorokausiannostuksella. Lääkemuodon saa vaihtaa tai hoitoon tehdä muutoksia vain elinsiirtoihin

erikoistuneen lääkärin tarkassa seurannassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Toiseen lääkemuotoon vaihtamisen jälkeen on seurattava lääkkeen terapeuttisia pitoisuuksia ja annosta on muutettava sen varmistamiseksi, että takrolimuusin systeeminen altistus pysyy muuttumattomana.

Yleisohjeet

Alla esitetyt aloitusannossuositukset on tarkoitettu vain ohjeiksi. Takrolimuusiannostuksen tulee ensisijaisesti perustua yksilölliseen sekä hylkimisreaktion että lääkkeen siedettävyyden kliiniseen arviointiin, joka tapahtuu seuraamalla lääkkeen pitoisuuksia veressä (suositellut lääkkeen tavoitejäännöspitoisuudet kokoveressä, ks. jäljempänä). Jos potilaalle ilmaantuu kliinisiä hylkimisreaktion merkkejä, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita. Takrolimuusi voidaan antaa laskimoon tai suun kautta (oraalisesti). Yleensä annostuksen voi aloittaa oraalisesti, tarvittaessa kapselin sisältö voidaan antaa veteen sekoitettuna nenä-mahaletkun avulla. Takrolimuusi annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Tacni-annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Hoidon kesto

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

Annostus

Annossuositukset – Maksansiirto

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto – aikuiset

Oraalisen takrolimuusihoiton aloitusannos on 0,10–0,20 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). 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.

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto – lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). 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

Siirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen takrolimuusihoitoon ainoana lääkkeenä. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

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

Takrolimuusihoitoon siirryttäessä hoito aloitetaan primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

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

Annossuositukset – Munuaisensiirto

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto – aikuiset

Oraalisen takrolimuusihoiton aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 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.

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto – lapset

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

Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen takrolimuusiin perustuvaan kaksoislääkitykseen. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

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

Siirryttäessä takrolimuusihoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

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

Annossuositukset – Sydämensiirto

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto – aikuiset

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

Vasta-ainevalmisteiden annon jälkeen aloitetaan oraalinen takrolimuusihoito; aloitusannos on 0,075 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen annostelu aloitetaan 5 päivän kuluessa sydämen siirrosta heti, kun potilaan kliininen tila on vakiintunut. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infusiona.

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.

Siirrännäisen hylkimisreaktion esto – lapset

Takrolimuusia on käytetty sekä vasta-ainevalmisteiden kanssa että ilman niitä sydämensiirron saaneille lapsipotilaille. Jos vasta-ainevalmisteita ei ole annettu, takrolimuusihoito aloitetaan suonensisäisellä annostuksella; suositeltu annos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infusiona. 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 takrolimuusihoito 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 takrolimuusiannoksia yleensä pienennetään. Potilaan tilassa tapahtuva siirronjälkeinen paraneminen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja edellyttää annoksen muuttamista uudelleen.

Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia takrolimuusiannoksia, lisäksi kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita.

Siirryttäessä takrolimuusihoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos aikuisilla on 0,15 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

Siirryttäessä takrolimuusihoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos lapsilla on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

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

Annossuositukset – hyljintäepisodioiden hoito, muut allograftit

Keuhko-, haima- ja ohutsuolisiirrepotilaiden annossuositukset perustuvat kliinisistä prospektiivisistä tutkimuksista saatuihin vähäisiin tietoihin. Takrolimuusia 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 tietyissä potilasryhmissä

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan, annoksen muuttamiseen ei pitäisi olla tarvetta. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seurantaa (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsan määrän seuraaminen).

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät

Tällä hetkellä ei ole viitteitä siitä, että iäkkäiden potilaiden annoksia tulisi muuttaa.

Siirtyminen pois siklosporiinihoidosta

Varovaisuutta on noudatettava siirrettäessä potilaita siklosporiinihoidosta takrolimuusiin perustuvaan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Takrolimuusihoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos siklosporiinipitoisuudet ovat korkeita. Käytännössä takrolimuusihoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Suosittelut lääkkeen tavoitejäännöspitoisuudet kokoveressä

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 määritysmenettelyt tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä.

Veren takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee tarkkailla eliminsiirron jälkeisessä vaiheessa. Oraalisen annostelun aikana jäännöspitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veripitoisuuden seurantatiheyden on perustuttava kliinisiin tarpeisiin. Koska Tacni-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 takrolimuusijäännöspitoisuuksia tulee seurata myös annoksen tai immunosuppressiivisen lääkityksen muutoksen jälkeen tai annettaessa samanaikaisesti aineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tutkimusten analyysi viittaa siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusijäännöspitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tilanne on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia.

Varhaisen siirronjälkeisen vaiheen kokoveren jäännöspitoisuudet ovat kliinisessä käytännössä olleet 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Myöhemmin ylläpito-hoidon aikana on pyrittävä 5–15 ng/ml veripitoisuuksiin sekä maksan-, munuaisen- että sydämensiirtopotilailla.

Antotapa

Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Kapselit on nautittava välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen. Potilaalle on kerrottava, ettei kuivausainetta saa niellä. 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).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Siirronjälkeisen vaiheen alussa seuraavia parametreja on seurattava säännönmukaisesti: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näkökyky, paastoverensokeri, elektrolyytit (etenkin kalium), maksan ja munuaisten toiminta (toimintakokeet), hematologiset parametrit, koagulaatioarvot ja plasman proteiinimääritykset. Jos kliinisesti merkittäviä muutoksia havaitaan, on immunosuppressiivisen hoito-ohjelman muuttamista harkittava.

Vaihdettaessa takrolimuusin nopeavaikutteisesta tai depotlääkemuodosta toiseen epähuomiossa, tahattomasti tai ilman seuranta on havaittu virheitä lääkkeen käytössä. Tämä on johtanut vakaviin haittavaikutuksiin, myös siirteen hyljintään tai muihin haittavaikutuksiin, jotka ovat voineet aiheutua joko liiallisesta tai liian vähäisestä takrolimuusialtistuksesta. Potilaan on käytettävä samaa takrolimuusilääkemuotoa sille tarkoitettulla vuorokausiannostuksella. Lääkemuodon saa vaihtaa tai hoitoon tehdä muutoksia vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin tarkassa seurannassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan interaktioriskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien ja muiden rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää Tacni-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Koska ripulitauti saattaa muuttaa veren takrolimuusitasoja huomattavasti, suositellaan takrolimuusipitoisuuksien entistä tarkempaa seuranta ripulin aikana.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä olisi vältettävä ja varovaisuutta noudatettava annettaessa takrolimuusia potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa takrolimuusihoidon saaneilla potilailla. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia, ja niitä on esiintynyt ensisijaisesti lapsilla, joilla takrolimuusin jäännöspitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja enimmäispitoisuuksia suuremmat. Muita tekijöitä, joiden on havaittu lisäävän näiden kliinisten tilojen riskiä, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidien käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nesteylikuormitus ja edeema. Niinpä suuren riskin potilaita (etenkin nuoria lapsia sekä voimakasta immunosuppressiivista hoitoa saavia potilaita) on tarkkailtava esimerkiksi kaikukardiografian 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 takrolimuusiansiirron pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä, mutta merkittävää

näyttöä siitä, että se aiheuttaisi kääntyvien kärkien takykardiaa, ei tällä hetkellä ole. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä.

Takrolimuusia saaville potilaille on raportoitu kehittyvän EBV:hen liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä. Potilaille, jotka on siirretty takrolimuusihoitoon, 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 takrolimuusihoito aloitetaan. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta EBV-PCR-tutkimuksen avulla. EBV-PCR-tulos saattaa pysyä positiivisena kuukausia eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

Takrolimuusihoitoa saaneille potilaille on raportoitu kehittyneen korjautuvaa posteriorista leukoenkefalopatiaoireyhtymää. Jos takrolimuusia käyttävällä potilaalla ilmenee korjautuvaan posterioriseen leukoenkefalopatiaoireyhtymään viittaavia oireita, kuten päänsärkyä, mielentilojen vaihtelua, kouristuskohtauksia ja näköhäiriöitä, potilas on tutkittava radiologisin menetelmin (esim. magneettikuvauksella). Jos korjautuva posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä diagnosoidaan, on verenpaine pyrittävä pitämään asianmukaisesti hallinnassa, ja takrolimuusin systeeminen käyttö suositellaan lopetettavan välittömästi. Useimmat potilaat toipuvat täysin asianmukaisten hoitotoimien jälkeen.

Immunosuppressiivista hoitoa (myös takrolimuusia) saavien potilaiden riski sairastua opportunistisiin infektioihin (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot) on tavallista suurempi. Tällaisia infektioita ovat esim. BK-virukseen liittyvä nefropatia ja JC-virukseen liittyvä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Näiden infektioiden taustalla on usein suuri immunosuppressiivinen kokonaiskuormitus ja ne voivat johtaa vakaviin tai jopa kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkärin on huomioitava erotusdiagnosia tehdessään, mikäli potilaan munuaisten toiminta on heikkenemässä tai hänellä esiintyy neurologisia oireita.

Puhdas punasoluaplusia -tapauksia (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet takrolimuusia. Kaikilla näillä potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19 -tartunta tai PRCA:ta tunnetusti aiheuttava taustalla oleva sairaus tai muu lääkitys.

Kuten on laita muidenkin immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa, pahanlaatuisten ihomuutosten mahdollisuuden vuoksi altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Kuten muidenkaan tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän mahdollista riskiä ei tunneta (ks. kohta 4.8).

Tacni sisältää laktoosia, joten erityiseen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset interaktiot

Systeemisesti käytettävissä oleva 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 CYP3A-metaboliaa mahdollisesti muuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, on siksi suositeltavaa seurata takrolimuusin pitoisuutta veressä ja säätää sen annosta siten, että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metabolian estäjät

Kliinisesti on todettu seuraavien aineiden nostavan veren takrolimuusitasoja: Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden kanssa, kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli, makrolidiantibiootin, erytromysiinin sekä HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri) kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla.

Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin ja nefatsodonin kanssa.

In vitro -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytioini, 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 suurentaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia.

Metabolian induktorit

Kliinisesti on seuraavien aineiden todettu laskevan veren takrolimuusipitoisuutta:

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 pienentävän veren takrolimuusipitoisuuksia.

Akuutin hylkimisreaktion hoitoon annetut suuret prednisoloni- ja metyyliprednisoloniannokset voivat sekä suurentaa että pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia.

Karbamatsepiini, metamiisoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4-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 raskaudenehkäisy menetelmistä.

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

Muut yhteisvaikutukset, jotka ovat johtaneet kliinisesti haitallisiin vaikutuksiin

Takrolimuusin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia (esim. aminoglykosidit, gyraasin estäjät, vankomysiini, trimetopriimisulfametoksatsoli, 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.

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

Sitoutuminen proteiineihin

Takrolimuusi sitoutuu plasman proteiineihin hyvin suuressa määrin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan voimakas affiniteetti plasman proteiineihin (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, oraaliset antikoagulantit sekä oraaliset diabeteslääkkeet) on huomioitava.

4.6 Fertiliteti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistosta saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisää raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittapahtumien vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkkeitä enemmän. Spontaaneja keskenmenotapauksia on kuitenkin raportoitu. Muita epidemiologisia tietoja ei tällä hetkellä ole saatavissa. Hoidon tarpeellisuuden vuoksi 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 itseksensä. 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, imetys tulee lopettaa Tacni-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Takrolimuusi heikensi urosrottien fertilitettä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takrolimuusilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Takrolimuusi voi aiheuttaa neurologisia ja näköaistin häiriöitä. Vaikutukset saattavat voimistua, jos Tacnia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

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

Monet seuraavassa listassa luetelluista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai voivat lievitä annosta pienentämällä. Suun kautta tapahtuvaan annosteluun näyttäisi liittyvän pienempi haittavaikutusten ilmaantuvuus kuin annettaessa lääkettä laskimoon. Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Sydän

Yleinen: iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia

Melko harvinainen: kammioperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, sydänvika, kardiomyopatiat, vasemman kammion liikakasvu, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, sydämentykytys, EKG-muutokset, sykemuutokset ja poikkeavuudet sykkeen tutkimuksissa

Harvinainen: perikardiaalinen effuusio

Hyvin harvinainen: ekokardiografiamuutokset

Veri ja imukudos

Yleinen: anemia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi ja epänormaalit tulokset punasolukokeissa

Melko harvinainen: koagulopatiat, epänormaalit tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä, pansytopenia, neutropenia

Harvinainen: tromboottinen trombosytopeninen purppura, hypoprotrombinemia

Tuntematon: puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky, vapina

Yleinen: tautikohtaukset, tajunnan tason häiriöt, parestesia ja dysestesia, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, kirjoitushäiriöt, hermoston häiriöt

Melko harvinainen: tajuttomuus, keskushermoston verenvuoto ja aivoverenkierron tapahtumat, paralyysi ja pareesi, enkefalopatia, puhe- ja kielelliset 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

Harvinainen: sensorineuraalinen kuurous

Hyvin harvinainen: kuulohäiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: dyspnea, parenkymaaliset keuhkosairaudet, pleuraeffuusio, faryngiitti, yskä, verentungos ja tulehdukset nenässä

Melko harvinainen: hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma

Harvinainen: akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: ripuli, pahoinvointi

Yleinen: ruoansulatuskanavan tulehdukset, ulseraatio ja perforaatio, verenvuoto ruoansulatuskanavassa, suutulehdus ja suun haavaumat, askites, oksentelu, ruoansulatuskanava- ja vatsakivut, dyspeptiset häiriöt, ummetus, ilmavaivat, turvotus, löysät ulosteet, ruoansulatuskanavan oireet

Melko harvinainen: suolen lamaaneminen, peritoniitti, akuutti ja krooninen pankreatiitti, veren amylaasipitoisuuden nousu, ruokatorven refluksitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen

Harvinainen: subileus, haiman pseudokysta

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen: munuaisten toiminnan heikentyminen

Yleinen: munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, oliguria, tubulusnekroosi, toksinen nefropatia, virtsaamishäiriöt, virtsarakko- ja virtsaputkioireet

Melko harvinainen: anuria, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä

Hyvin harvinainen: nefropatia, virtsarakon verenvuoto

Iho ja ihonalainen kudokset

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, krampit, raajojen kipu, selkäkipu

Melko harvinainen: nivelvaivat

Umpieritys

Harvinainen: hirsutismi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- Hyvin yleinen: hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia
- Yleinen: hypomagnesemia, hypofosfatemia, hypokalemia, hypokalsemia, hyponatremia, nesteen kertyminen, hyperurikemia, vähentynyt ruokahalu, anoreksia, metabolinen asidoosi, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, muut elektrolyyttihäiriöt
- Melko harvinainen: dehydraatio, hypoproteinemia, hyperfosfatemia, hypoglykemia

Infektiot

Muiden voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden tavoin, takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut vaara saada jokin infektio (virus-, bakteri-, sieni- tai alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä. BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten takrolimuusia, saaneilla potilailla.

Vammat ja myrkytykset

- Yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt

Vaihdettaessa takrolimuusin nopeavaikutteisesta tai depotlääkemuodosta toiseen epähuomiossa, tahattomasti tai ilman seurantaa on havaittu virheitä lääkkeen käytössä. Lukuisia tähän liittyneitä siirännäisen hyljintätapauksia on raportoitu (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)

Immunosuppressiivisia lääkeaineita saavilla potilailla on suurentunut vaara saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset ihokasvaimet, on raportoitu takrolimuusihoitoon liittyen.

Verisuonisto

- Hyvin yleinen: hypertensio
- Yleinen: verenvuoto, tromboemoliset ja iskeemiset tapahtumat, ääreisverenkiertohäiriöt, verenkiertohäiriöt
- Melko harvinainen: infarkti, alaraajojen syvä laskimotukos, sokki

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Yleinen: heikotustilat, kuume, turvotus, kipu ja epämiellyttävä olo, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu, lämmönsäätelyjärjestelmän häiriöt
- Melko harvinainen: monielinähäiriö, influenssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus, epänormaaliuden tunne, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen, painon lasku
- Harvinainen: jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, vähentynyt liikkuvuus, haavaumat
- Hyvin harvinainen: rasvakudoksen lisääntyminen

Immuunijärjestelmä:

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

Maksa ja sappi

Yleinen: häiriöt maksaentsyymeissä ja niiden toiminnassa, kolestaasi ja keltaisuus, hepatosellulaariset vauriot ja hepatiitti, sappitietulehdus

Harvinainen: maksavaltimon tromboosi, maksalaskimon tukos

Hyvin harvinainen: maksan toimintahäiriö, sappitiehyen ahtautuminen

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: dysmenorrea ja vuoto kohdusta

Psyykkiset häiriöt

Hyvin yleinen: unettomuus

Yleinen: tuskaisuusoireet, sekavuus ja desorientaatio, masennus, mielialan lasku, mielialahäiriöt, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt

Melko harvinainen: psykoottiset häiriöt

4.9 Yliannostus

Kokemuksia yliannostuksesta on rajoitetusti. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on raportoitu; oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus, veren ureatyyppi- ja seerumin kreatiinipitoisuuksien kohoaminen ja kohonneet alaniiniaminotransferaasipitoisuudet.

Tacni-hoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos yliannostus tapahtuu, on käytettävä yleisiä tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa.

Yksittäistapauksissa, joissa potilaiden plasmapitoisuudet olivat erittäin suuria, hemofiltraatio tai hemodiafiltraatio on laskenut tehokkaasti toksisia pitoisuuksia. Oraalisissa intoksikaatiotapauksissa mahahuuhtelusta ja/tai absorption estäjien (kuten lääkeliuoksen) käytöstä voi olla apua nopeasti yliannoksen ottamisen jälkeen käytettynä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Takrolimuusi estää erikoisesti sytotoksisten lymfosyyttien muodostumista. Sytotoksiset lymfosyytit ovat päävastuussa siirännäisen hyljinnästä. Takrolimuusi ehkäisee T-solun aktivoitumista ja T-auttajasoluista riippuvaa B-soluproliferaatiota samoin kuin lymfokiinien (kuten interleukiinien 2 ja 3 ja gammainterferonin) muodostumista ja interleukiini-2-reseptorin ilmentymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Julkaistut tutkimustiedot muiden elinten primaarisirroista

Takrolimuusista on kehittynyt hyväksytty ensisijainen siirronjälkeinen immunosuppressiolääke käytettäväksi haima-, keuhko- ja ohutsuolisiirtojen jälkeen. Prospektiivisissa, julkaistuissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensirrepotilaalla. 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

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, 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. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,025 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,15 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, jotta vähimmäispitoisuuksiksi 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:aa 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 takrolimuusihoido kun takrolimuusia saava potilas siklosporiinihoido (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Kaksi tutkimuskeskusta käsittävässä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jonka annos oli 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, jotta vähimmäispitoisuudeksi saatiin 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %. Takrolimuusiryhmässä oli useampi potilas, joka ei ollut kokenut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisen kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsirrosta (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

Eloönjäämisluvut olivat samankaltaisia kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa akuutin hylkimisreaktion 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 säädeltiin niin, että 5. päivään mennessä vähimmäispitoisuudet olivat 8–15 ng/ml ja 6. kuukauden jälkeen 5–10 ng/ml. Haimasiirteet yhden vuoden eloonjäämisluku oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % vs. 74,5 % siklosporiiniryhmässä ($p < 0,0005$). Munuaissiirteet 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 ohutsuolensiiroon jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä keskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiro, 75:llä maksa-ohutsuolensiiro ja 25:llä monielinsiiro) aktuaarinen yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 %. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiiroon tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistamat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2-antagonisti daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset jäännöspitoisuustavoitteiden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko gastrointestinaalikanavan alueelta. Takrolimuusikapseleiden oraalisen annostuksen 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 takrolimuusi annettiin oraalisesti (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, sen vakaan tilan pitoisuudet todettiin pääosalla potilaista kolmen päivän kuluessa.

Terveillä vapaaehtoisilla takrolimuusi 0,5 mg, takrolimuusi 1 mg ja takrolimuusi 5 mg koviin kapseleiden 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, takrolimuusin 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 takrolimuusia heti kevyen aamiaisen jälkeen, vaikutus oraaliseen hyötyosuuteen oli vähäinen. AUC- ja C_{max} -arvon pieneneminen (2–12 % ja 15–38 %) ja T_{max} -arvon piteneminen (38–80 %) kokoveressä olivat selviä. Sappineste ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen.

AUC-arvon ja kokoveren jäännöspitoisuuksien välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa. Kokoveren jäännöspitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion elimistössä olevan lääkkeen määrästä.

Jakautuminen

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi. Takrolimuusi sitoutuu systeemissä verenkierron voimakkaasti punasoluihin,

jonka seurauksena on suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa voimakkaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan α -1-glykoproteiiniin.

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

Biotransformaatio

Takrolimuusi metaboloituu laajalti maksassa, pääasiassa sytokromi P450 3A4:n kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnustettu. 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 isossa verenkierrossa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen aktiiviteettiin.

Eliminaatio

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä koehenkilöillä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä (TBC) oli kokoveressä esiintyvien pitoisuuksien perusteella arvioituna 2,25 l/tunti, ja aikuisilla maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla vastaavasti 4,1 l/tunti, 6,7 l/tunti ja 3,9 l/h. Maksansiirteiden saaneilla lapsipotilailla TBC on keskimäärin kaksinkertainen aikuisiin maksansiirtopotilaisiin verrattuna. Elinsiirron jälkeen havaittujen kohonneiden puhdistumanopeuksien syynä on pidetty mm. alhaista hematokriittia ja matalia proteiinitasoja (joiden seurauksena sitoutumattoman takrolimuusin pitoisuus kasvaa) sekä kortikosteroidien aikaansaamaa metabolian lisääntymistä.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä keskimääräinen puoliintumisaika kokoverestä on noin 43 tuntia. Aikuisilla ja pediatriisilla maksansiirtopotilailla vastaavat puoliintumisaikat ovat 11,7 tuntia ja 12,4 tuntia ja aikuisilla munuaisensiirtopotilailla puolestaan 15,6 tuntia. Nopeutuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla todettuihin lyhyempiin puoliintumisaikoihin.

¹⁴C-merkityn takrolimuusin laskimonsisäisen ja oraalisen annon jälkeen pääosa radioaktiivisuudesta poistui ulosteiden kautta. Noin 2 % radioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta. Muuttumatonta takrolimuusista todettiin alle 1 % virtsasta ja ulosteesta. Tämä osoitti, että takrolimuusi metaboloitui lähes täydellisesti ennen eliminoitumista. Sappi oli pääasiallinen eliminoitumistie.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä tutkimuksissa toksikologiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti toksisia vaikutuksia hermostoon ja silmiin. Kaniineilla havaittiin korjautuvia kardiotoksisia vaikutuksia takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Rotilla ja kaniineilla havaittu alkio/sikiötoksisuus rajoittui annoksiin, jotka olivat merkittävän toksisia emoolämille. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja poikasilla syntymäpainon todettiin alentuneen, elinkelpoisuuden heikentyneen ja kasvun hidastuneen.

Takrolimuusilla todettiin haitallista vaikutusta urosrottien fertiiliteettiin (vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Povidoni K-30

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Laktoosi, vedetön

Magnesiumstearaatti

Tacni 0,5 mg kapselikuori:

Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Liivate

Tacni 1 mg kapselikuori:

Titaanidioksidi (E 171)
Liivate

Tacni 5 mg kapselikuori:

Titaanidioksidi (E 171)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Takrolimuusi ei ole yhteensopiva PVC-muovin kanssa. Tacni-kapselien sisältöä käyttövalmiiksi sekoitettaessa tai annettaessa ei saa käyttää PVC-muovia sisältäviä letkuja, ruiskuja ja muita välineitä.

6.3 Kesto aika

2 vuotta
Alumiinipakkauksen avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus
Läpipainoliuskassa 10 kapselia. Läpipainopakkaukset ja kuivausaine on pakattu alumiinifoliopussiin.

Pakkauskoot: 20, 30, 50, 50 x 1, 60, 90 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,5 mg: 26897
1 mg: 26898
5 mg: 26899

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.1.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.8.2015