

PRODUKTRESUMÉ

1. LÅKEMEDLETS NAMN

Dailiport 0,5 mg hårda depotkapslar
Dailiport 1 mg hårda depotkapslar
Dailiport 2 mg hårda depotkapslar
Dailiport 3 mg hårda depotkapslar
Dailiport 5 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dailiport 0,5 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne(n) med känd effekt:
En kapsel innehåller 51 mg laktos (som monohydrat).
En kapsel innehåller 5,4 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 0,4 mikrogram allurarött AC (E129).
En kapsel innehåller 3,4 mikrogram tartrazin (E102).

Dailiport 1 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne(n) med känd effekt:
En kapsel innehåller 102 mg laktos (som monohydrat).
En kapsel innehåller 7,4 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 0,6 mikrogram allurarött AC (E129).

Dailiport 2 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 2 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne(n) med känd effekt:
En kapsel innehåller 204 mg laktos (som monohydrat).
En kapsel innehåller 9,3 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 0,8 mikrogram allurarött AC (E129).
En kapsel innehåller 17,4 mikrogram tartrazin (E102).

Dailiport 3 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne(n) med känd effekt:
En kapsel innehåller 306 mg laktos (som monohydrat).
En kapsel innehåller 51,9 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 1,0 mikrogram allurarött AC (E129).

Dailiport 5 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne(n) med känd effekt:
En kapsel innehåller 510 mg laktos (som monohydrat).
En kapsel innehåller 18,6 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 1,5 mikrogram allurarött AC (E129).

Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av:

- allurarött AC aluminiumlack (E129) (14 viktprocent av den totala tryckbläckskompositionen)
- para-orange aluminiumlack (E110) (3 viktprocent av den totala tryckbläckskompositionen)
- sojalecitin (0,99 viktprocent av den totala tryckbläckskompositionen).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård depotkapsel.

0,5 mg kapslar:

Gelatinkapsel storlek 5 med ljusbrun underdel och ljusgul överdel, med "0,5 mg" tryckt i svart, innehållande vitt till gulaktigt pulver eller komprimerat pulver (längd 10,7-11,5 mm).

1 mg kapslar:

Gelatinkapsel storlek 4 med ljusbrun underdel och vit överdel, med "1 mg" tryckt i svart, innehållande vitt till gulaktigt pulver eller komprimerat pulver (längd 14,0-14,6 mm).

2 mg kapslar:

Gelatinkapsel storlek 3 med ljusbrun underdel och mörkgrön överdel, med "2 mg" tryckt i svart, innehållande vitt till gulaktigt pulver eller komprimerat pulver (längd 15,6-16,2 mm).

3 mg kapslar:

Gelatinkapsel storlek 2 med ljusbrun underdel och ljusorange överdel, med "3 mg" tryckt i svart, innehållande vitt till gulaktigt pulver eller komprimerat pulver (längd 17,7-18,3 mm).

5 mg kapslar:

Gelatinkapsel storlek 0 med ljusbrun underdel och rosa överdel, med "5 mg" tryckt i svart, innehållande vitt till gulaktigt pulver eller komprimerat pulver (längd 21,4-22,0 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

Behandling av transplantatavstötning som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dailiport är en oral beredning av takrolimus som tas en gång dagligen. Behandling med Dailiport kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Byte mellan olika orala beredningar av takrolimus skall inte göras utan klinisk övervakning. Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan olika orala takrolimusberedningar med olika frisättningsegenskaper är riskabelt. Detta kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se

avsnitt 4.4 och 4.8). Efter ett byte från en beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Dailiport ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för takrolimus kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Dailiport skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under "Terapiövervakning"). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Hos patienter som njur- eller levertransplanterats för första gången var AUC_{0-24} för takrolimus dag 1 30 % respektive 50 % lägre för takrolimus med fördröjd frisättning jämfört med takrolimus med omedelbar frisättning, vid ekvivalenta doser. Vid dag 4 var systemexponeringen för de båda beredningarna, mätt som dalvärden, jämförbar hos både njur- och levertransplantationspatienter. Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation med Dailiport för att säkerställa adekvat läkemedelsexponering under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering.

För att förhindra avstötning av transplantat måste immunsuppressionen upprätthållas och därför kan ingen begränsning av behandlingstiden vid oral behandling ges.

Profylax mot njurtransplantatavstötning

Behandling med Dailiport bör påbörjas med 0,20 - 0,30 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Doserna för Dailiport minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Dailiport-behandling som monoterapi. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot levertransplantatavstötning

Behandling med Dailiport bör påbörjas med 0,10 - 0,20 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas ca 12-18 timmar efter avslutad kirurgi. Doserna för Dailiport minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med Dailiport. Förbättring av patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Överföring av patienter behandlade med takrolimus med omedelbar frisättning till Dailiport

Transplantationspatienter som underhållsbehandlas med takrolimus med omedelbar frisättning två gånger dagligen och som behöver överföras till Dailiport en gång dagligen kan föras över på en 1:1 (mg:mg) basis för den totala dygnsdosen. Dailiport skall ges på morgonen.

Hos stabila patienter som överförs från takrolimus med omedelbar frisättning (två gånger dagligen) till takrolimus med fördröjd frisättning (en gång dagligen) på en 1:1 basis (mg:mg) för den totala dygnsdosen, var systemexponeringen för takrolimus (AUC_{0-24}) för takrolimus med fördröjd frisättning ungefär 10 % lägre än den var för takrolimus med omedelbar frisättning. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) för takrolimus med fördröjd frisättning är likvärdigt med det för takrolimus med omedelbar frisättning. Vid överföring från takrolimus med omedelbar frisättning till Dailiport skall dalvärdena för takrolimus kontrolleras före överföring och

inom två veckor efter överföring. Efter överföring skall dalvärdena för takrolimus övervakas och vid behov bör dosjustering göras för att upprätthålla liknande systemexponering. Dosjusteringar skall göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iakttas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Dailiport insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blodet och patientens kliniska tillstånd. Behandlingen ska skjutas upp vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

Ökade doser av takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korta behandlingsperioder med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Dailiport-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

Vid överföring från andra immunsuppressiva till Dailiport en gång dagligen bör behandlingen påbörjas med den initialdos som rekommenderas vid njur- respektive levertransplantation för profylax mot transplantatavstötning.

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

Hos vuxna patienter som överförs till Dailiport bör en initialdos på 0,15 mg/kg/dygn ges en gång dagligen på morgonen.

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

Det finns ingen klinisk erfarenhet för takrolimus med fördröjd frisättning hos lung-, pankreas- eller tarmtransplanterade patienter, men takrolimus med omedelbar frisättning har använts hos lungtransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,10-0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral initialdos på 0,3 mg/kg/dygn.

Terapiövervakning

Dosen skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient med hjälp av monitorering av dalvärden för takrolimus i helblod.

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för takrolimus med fördröjd frisättning och takrolimus med omedelbar frisättning.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Dailiport-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant efter överföring från takrolimus med omedelbar frisättning till Dailiport, dosjustering, ändringar i

immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms. Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla rekommenderade dalvärden för takrolimus i blod.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2) är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

Jämfört med kaukasier kan svarta patienter behöva högre doser av takrolimus för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Kön

Det finns inga bevis för att manliga och kvinnliga patienter skulle kräva olika doser för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Äldre

Tillgänglig erfarenhet tyder inte på att dosjustering krävs hos äldre människor.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Begränsade data finns tillgängliga men någon doseringsrekommendation kan inte fastställas.

Administreringssätt

Dailiport är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Dailiport bör tas en gång dagligen på morgonen.

Dailiport hårda depotkapslar ska intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas **hela** tillsammans med vätska (helst vatten). Dailiport skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos skall tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos skall inte tas nästa morgon.

Hos patienter som inte kan inta läkemedel oralt direkt efter transplantation kan takrolimusbehandling påbörjas intravenöst med en dos på ungefär 1/5 av den rekommenderade orala dosen för motsvarande indikation. Av denna anledning finns intravenösa beredningsformer av takrolimus tillgängliga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighet mot andra makrolider.

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Dailiport hårda depotkapslar rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år, på grund av att säkerhets- och effektdata är begränsade.

För behandling av transplantatavstötning hos vuxna, som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel, finns det ännu inte några kliniska data för takrolimus med fördröjd frisättning.

För profylax mot transplantatavstötning hos vuxna hjärtransplantationspatienter finns det ännu inte några kliniska data för takrolimus med fördröjd frisättning.

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fasteblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

Substanter med potential för interaktion

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusedosen vid behov kan justeras för att bibehålla en likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive Qtintervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-hämmare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till subterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann

övervakning av transplantationsspecialist.

CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket potentiellt kan öka risken för transplantatavstötning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimUSDosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Transplantatets funktion ska också övervakas noga (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till supratherapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

P-glykoprotein

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimUSDosen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Växtbaserade produkter

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med Dailiport på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt 4.5).

Övriga interaktioner

Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet bör iakttas när takrolimus ges till patienter som tidigare behandlats med ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Vid vissa kombinationer av takrolimus med läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt 4.5).

Vaccination

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination, och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande, försvagade vacciner bör undvikas.

Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant eftersom takrolimUSDosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Då gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd bör lämpliga behandlingar övervägas omedelbart efter att misstänkta symtom eller tecken uppstår.

Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med takrolimus med omedelbar frisättning och kan även uppträda med Dailiport. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Dailiportdosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas.

Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning, eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, inklusive hudcancer och Kaposi sarkom, har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daklizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Dailiport påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Kaposi sarkom, inklusive fall med aggressiv sjukdom och dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått takrolimus. I vissa fall har tillbakagång av Kaposi sarkom observerats efter att intensiteten av immunsuppressionen har minskats.

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponeringen för solljus och UV-ljus begränsas genom användning av täckande klädsel och solskyddsmedel med hög skyddsfaktor, på grund av den möjliga risken för maligna hudförändringar.

Liksom för andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Dailiport, löper ökad risk för infektioner inklusive opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer) t.ex. CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Patienter har också ökad risk för infektioner med virushepatit (t.ex. reaktivering av hepatit B och C och ny infektion samt hepatit E, som kan bli kronisk). Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktionen eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, epileptiska anfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och epilepsikontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa fall har tillbakagång rapporterats efter byte till annan immunsuppression. Patienten skall uppmanas att rapportera förändringar i synskärpa eller färgseende, vid dimsyn eller synfältsdefekt, och i sådana fall rekommenderas en snabb utvärdering med remiss till en ögonläkare vid behov.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och trombotisk trombocytopen purpura (TTP))

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura).

Ren erythrocytaplasi

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Hos alla patienterna rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

Särskilda patientgrupper

Erfarenheterna från behandling av icke-kaukasiska patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. omtransplantation, påvisade panelreaktiva antikroppar, PRA) är begränsade.

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

0,5 mg och 2 mg kapslar

Dailiport innehåller laktos och azofärgämnen, vilka innehåller natrium.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller azofärgämnen para-orange (E110), allurarött AC (E129) och tartrazin (E102), vilka kan ge allergiska reaktioner. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

1 mg, 3 mg och 5 mg kapslar

Dailiport innehåller laktos och azofärgämnen, vilka innehåller natrium. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist och glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller azofärgämnen para-orange (E110) och allurarött AC (E129), vilka kan ge allergiska reaktioner. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Tryckbläcket som används för att märka Dailiportkapslarna innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja ska risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Dailiport.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av substanser eller växtbaserade läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus. På samma sätt kan utsättande av sådana läkemedel eller växtbaserade läkemedel påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus, och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet.

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Såväl blodnivåerna av takrolimus, som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, bör alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4). På samma sätt ska patienter övervakas noga när takrolimus används samtidigt med flera substanser som påverkar CYP3A4 eftersom effekterna på exponeringen för takrolimus kan förstärkas eller motverkas.

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med tacrolimus

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) (se avsnitt 4.4).	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.4).
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats.	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning (se avsnitt 4.4). Snabba och kraftiga ökningar av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1–3 dagar efter samtidig administrering, trots en omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponeringen kan öka >5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusexponeringen öka >50-faldigt. En sänkning av takrolimusdosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4- hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad.	beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) (se avsnitt 4.4). En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimUSDosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
<i>In vitro</i> har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) (se avsnitt 4.4).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimUSDosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt 4.4). Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1–2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1–2 veckor efter att behandlingen avslutats.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusdos ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimusdosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt 4.4).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Kasprofungin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2).
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT- förlängning och andra biverkningar noggrant.
Underhållsdoser med kortikosteroider	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt 4.4).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Höga doser prednisolon eller metylprednisolon	Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.
Direktverkande antiviraler (DAA)	Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå. Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura) (se avsnitt 4.4).

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas när takrolimus administreras tillsammans med andra substanser som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol, eftersom trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Noggrann övervakning av serumkalium rekommenderas.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel.

Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4)

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurexperimentella data har visat att takrolimus kan tänkas minska clearance och öka halveringstiderna för pentobarbital och fenazon.

Mykofenolsyra

Försiktighet skall iaktas vid byte av kombinationsbehandling från ciklosporin, som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra, till takrolimus, som saknar denna effekt, eftersom detta kan leda till förändringar av mykofenolsyraexponeringen. Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra kan potentiellt sänka plasmanivåerna och även effekten av mykofenolsyra. Terapeutisk läkemedelsövervakning av mykofenolsyra kan vara lämplig vid byte från ciklosporin till takrolimus eller *vice versa*.

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från kvinnor visar att takrolimus passerar över placenta. Det finns en risk för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (t.ex. incidens hos nyfödda på 7,2 %, dvs. 8 av 111) vilken tenderar att normaliseras

spontan. Takrolimusbehandling kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna).

Resultat från en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning [EUPAS37025]

I en säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning analyserades 2 905 graviditeter från Transplant Pregnancy Registry International (TPRI) där man bedömde utfallet hos kvinnor som behandlades med takrolimus (383 rapporterade prospektivt, inklusive 247 njurtransplanterade patienter och 136 levertransplanterade patienter) och hos kvinnor som stod på andra immunsuppressiva medel. Baserat på begränsade data (289 prospektivt rapporterade graviditeter med exponering för takrolimus under den första trimestern) tydde studieresultaten inte på någon ökad risk för allvarliga missbildningar. En ökad förekomst av spontana aborter observerades hos kvinnor som behandlades med takrolimus jämfört med andra immunsuppressiva medel. Bland de njurtransplanterade patienterna fanns det även en ökad förekomst av havandeskapsförgiftning hos kvinnor som behandlades med takrolimus. Sammantaget fanns det dock inte tillräckligt med evidens för att dra slutsatser om risken för dessa utfall. Bland de njur- och levertransplanterade patienterna som exponerades för takrolimus var 45 %–55 % av deras levandefödda barn prematura, varav 75 %–85 % hade en normal födelsevikt för gestationsåldern. Liknande resultat observerades för andra immunsuppressiva medel, även om slutsatserna försåvades av begränsad evidens.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. Eftersom skadliga effekter på den nyfödda inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får Dailiport.

Fertilitet

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Takrolimus kan ge synstörningar och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas om takrolimus används tillsammans med alkohol.

Inga studier har utförts beträffande takrolimus effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen vid användning av immunsuppressiva medel är ofta svår att fastställa beroende på den bakomliggande sjukdomen och samtidigt bruk av andra läkemedel.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekommer hos > 10 % av patienterna) är tremor, nedsatt njurfunktion, hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi, infektioner, hypertoni och sömnsvårigheter.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$);

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer) hos patienter som behandlas med takrolimus. Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion, har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive takrolimus.

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för utveckling av tumörer. Både benigna och maligna tumörer inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar, hudtumörer och Kaposi sarkom har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala analyser av röda blodkroppar, leukocytos
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, pancytopeni, neutropeni, onormala koagulations- och blödningsanalyser, trombotisk mikroangiopati
sällsynta:	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocytaptasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet

sällsynta:	hirsutism
------------	-----------

Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi
vanliga:	metabolisk acidosis, andra elektrolytrubbningar, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, minskad aptit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi
mindre vanliga:	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriska tillstånd

mycket vanliga:	sömnsvårigheter
vanliga:	förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom, hallucinationer, psykiska sjukdomar, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar
mindre vanliga:	psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	huvudvärk, tremor
vanliga:	rubbningar i nervsystemet, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga

mindre vanliga: encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelse, förlamning och pares, amnesi
sällsynta: hypertoni
mycket sällsynta: myasteni
ingen känd frekvens: posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

vanliga: ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi
mindre vanliga: katarakt
sällsynta: blindhet
ingen känd frekvens: optisk neuropati

Öron och balansorgan

vanliga: tinnitus
mindre vanliga: hypoacusis
sällsynta: neurosensorisk dövhet
mycket sällsynta: nedsatt hörsel

Hjärtat

vanliga: ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
mindre vanliga: hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopati, kammarhypertrofi, hjärklappning
sällsynta: perikardiell effusion
mycket sällsynta: *Torsades de pointes*

Blodkärl

mycket vanliga: hypertoni
vanliga: tromboemboliska och ischemiska tillstånd, vaskulär hypotoni, blödning, perifera blodkärlsjukdomar
mindre vanliga: djupa ventromboser i ben eller armar, chock, infarkt

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

vanliga: sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleuraexudat, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer
mindre vanliga: andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
sällsynta: andnödssyndrom (ARDS)

Magtarmkanalen

mycket vanliga: diarré, illamående
vanliga: gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärtor, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring
mindre vanliga: akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofagal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken
sällsynta: pseudocystor i pankreas, subileus

Lever och gallvägar

vanliga: gallgångssjukdom, hepatocellulär skada och hepatit, kolestas och gulsot
sällsynta: venös ocklusiv leversjukdom, leverartärtrombos

mycket sällsynta: leversvikt

Hud och subkutan vävnad

vanliga: utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning
mindre vanliga: dermatit, fotosensitivitet
sällsynta: toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga: artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
mindre vanliga: ledsjukdomar
sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

mycket vanliga: nedsatt njurfunktion
vanliga: njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurkanalerna, rubbningar i urinvägarna, oliguri, symtom i urinblåsa eller urinrör
mindre vanliga: hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri
mycket sällsynta: nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga: febersjukdomar, smärta och obehag, tillstånd med asteni, ödem, störd uppfattning om kroppstemperaturen
mindre vanliga: influensaliknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multiorgansvikt, tryck över bröstet, temperaturintolerans
sällsynta: fall, sår, tryck över bröstet, törst
mycket sällsynta: ökad fettvävnad

Undersökningar och provtagningar

mycket vanliga: onormala leverfunktionstester
vanliga: ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
mindre vanliga: ökat blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktnedgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
mycket sällsynta: onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga: nedsatt funktion hos primärt transplanterat

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Ett antal avstöttningsfall som kan härledas till sådan felmedicinering, har rapporterats (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Beskrivning av speciella biverkningar Smärta i extremiteter har beskrivits i ett antal publicerade rapporter som en del av Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). Detta visar sig vanligtvis som en bilateral, symmetrisk, svår, uppåtstigande smärta i nedre extremiteterna. Tillståndet kan vara associerat med supra-terapeutiska nivåer av takrolimus och kan förbättras av minskad takrolimusdos. I vissa publicerade fall var det nödvändigt att byta till

annan immunosuppression.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt blod-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer. Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödande åtgärder vidtas och symptomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I några fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan magsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (t.ex. medicinskt kol) vara av värde, om det genomförs kort tid efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett protein (FKBP12) i cytoplasman, vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal cytokingener.

Farmakodynamisk effekt

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*.

Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälpcellberoende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin-2, -3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin-2-receptorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus en gång dagligen

Levertransplantation

Effekten och säkerheten för takrolimus med fördröjd frisättning och takrolimus med omedelbar frisättning, båda i kombination med kortikosteroider, jämfördes hos 471 levertransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 32,6 % i gruppen som fick takrolimus med fördröjd frisättning (N=237) och 29,3 % i gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning (N=234). Skillnaden mellan behandlingarna (fördröjd respektive omedelbar frisättning) var 3,3 % (95 % konfidensintervall [-5,7 %, 12,3 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 89,2 % för takrolimus med fördröjd frisättning och 90,8 % för takrolimus med omedelbar frisättning. I armen som fick takrolimus med fördröjd frisättning dog 25 patienter (14 kvinnor, 11 män) och i armen som fick takrolimus med omedelbar frisättning dog 24 patienter (5 kvinnor, 19 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 85,3 % för takrolimus med fördröjd frisättning och 85,6 % för takrolimus med omedelbar frisättning.

Njurtransplantation

Effekten och säkerheten för takrolimus med fördröjd frisättning och takrolimus med omedelbar frisättning, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) och kortikosteroider, jämfördes hos 667 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 18,6 % i gruppen som fick takrolimus med fördröjd frisättning (N=331) och 14,9 % i gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning (N=336). Skillnaden mellan behandlingarna (fördröjd respektive omedelbar frisättning) var 3,8 % (95 % konfidensintervall [-2,1 %, 9,6 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 96,9 % för takrolimus med fördröjd frisättning och 97,5 % för takrolimus med omedelbar frisättning. I armen som fick takrolimus med fördröjd frisättning dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i armen som fick takrolimus med omedelbar frisättning dog 8 patienter (3 kvinnor, 5 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 91,5 % för takrolimus med fördröjd frisättning och 92,8 % för takrolimus med omedelbar frisättning.

Effekten och säkerheten för takrolimus med fördröjd frisättning, ciklosporin och takrolimus med omedelbar frisättning, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i gruppen som fick takrolimus med fördröjd frisättning (N=214), 15,1 % i gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning (N=212) och 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N=212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (takrolimus med fördröjd frisättning-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för takrolimus med fördröjd frisättning mot ciklosporin och -1,9 % (takrolimus med omedelbar frisättning-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2 %]) för takrolimus med omedelbar frisättning mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för takrolimus med fördröjd frisättning, 95,7 % för takrolimus med omedelbar frisättning och 97,6 % för ciklosporin. I armen med takrolimus med fördröjd frisättning dog 3 patienter (alla män), i armen som fick takrolimus med omedelbar frisättning dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporin-armen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för takrolimus med fördröjd frisättning, 92,9 % för takrolimus med omedelbar frisättning och 95,7 % för ciklosporin.

Klinisk effekt och säkerhet när takrolimus med omedelbar frisättning givits två gånger dagligen vid primära organtransplantationer

I prospektiva studier har oralt takrolimus med omedelbar frisättning studerats som primärt

immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos takrolimus med omedelbar frisättning i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus med omedelbar frisättning använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effektnesultatet i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie med takrolimus med omedelbar frisättning redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1 randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen.

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till rekommenderade dalvärden på 10 till 20 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83 % i takrolimus- och 71 % i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstötningens frekvens per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimus- (0,85 episoder) än i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Obliterativ bronkiolit utvecklades hos 21,7 % av patienterna i takrolimusgruppen jämfört med 38,0 % av patienterna i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant fler ciklosporinbehandlade patienter ($n = 13$) krävde överföring till takrolimus än takrolimusbehandlade patienter som krävde överföring till ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus- och 24 patienter till en ciklosporingrupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvat dalvärde på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningssymptom var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %). De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med takrolimus med omedelbar frisättning har utförts på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus ($n=103$) eller till ciklosporin ($n=102$). Den initiala orala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvat dalvärde på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p<0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus med omedelbar frisättning som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter

(65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmargssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarade dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt. Dailiport är en beredning med fördröjd frisättning av takrolimus som ger en utökad oral absorptionsprofil med en medeltid till maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 2 timmar (t_{max}).

Absorptionen varierar och den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus (undersökt för takrolimus med omedelbar frisättning) är 20 %-25 % (individuell spridning hos vuxna 6 %-43 %). Den orala biotillgängligheten för takrolimus med fördröjd frisättning var lägre när det ges efter en måltid. Både hastighet och absorptionsgrad för takrolimus med fördröjd frisättning minskar när det ges tillsammans med föda.

Absorption av takrolimus är inte beroende av gallflödet och därför kan behandling med Dailiport påbörjas oralt.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state för takrolimus med fördröjd frisättning. Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution

Blodkoncentrationen av takrolimus har ett bifasiskt förlopp efter intravenös infusion hos människa. Takrolimus är starkt bundet till erythrocyter i systemcirkulationen. Förhållandet helblod/plasma är ca 20:1. Takrolimus har hög plasmaproteinbindningsgrad (>98,8 %) och binds huvudsakligen till serumalbumin och alfa-1-syrakoprotein.

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1 300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4 och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplanteringspatienter har totalclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus,

eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar.

Efter intravenös och oral administrering av ^{14}C -märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före eliminering och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råttor och babian. Hos råttor gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

När takrolimus administreras intravenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0,1 till 1,0 mg/kg har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml, vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärde av koncentrationerna som observerats med takrolimus med fördröjd frisättning i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råttor sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt. En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Etylcellulosa
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal

0,5 mg och 2 mg kapslar

Briljantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin
Tartrazin (E102)

1 mg och 3 mg kapslar

Briljantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin

5 mg kapslar

Briljantblått FCF (E133)

Allurarött AC (E129)

Titandioxid (E171)

Para-orange (E110)

Gelatin

Erytrosin (E127)

Tryckbläck

Shellack

Allurarött AC aluminiumlack (E129)

Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)

Para-orange aluminiumlack (E110)

Propylenglykol (E1520)

Sojalecitin

Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC (polyvinylklorid). Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att bereda en suspension av innehållet i takrolimuskapseln får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen (aluminiumspåse). Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister förpackat i aluminiumpåse med torkmedel.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 (2x30) och 100 (2x50) hårda depotkapslar i blister och 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) och 100x1 (2x50) hårda depotkapslar i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Köpenhamn S, Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 58164
1 mg: 58165
2 mg: 58166
3 mg: 58167
5 mg: 58168

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-11-04
Datum för förnyat godkännande: 2024-09-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-05