

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacrolimus EQL Pharma 0,5 mg hårda kapslar
Tacrolimus EQL Pharma 1 mg hårda kapslar
Tacrolimus EQL Pharma 5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tacrolimus EQL Pharma 0,5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne med känd effekt: varje kapsel innehåller 64,355 mg laktos.
Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg)

Tacrolimus EQL Pharma 1 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne med känd effekt: varje kapsel innehåller 63,845 mg laktos.
Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg)

Tacrolimus EQL Pharma 5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämne med känd effekt: varje kapsel innehåller 124,63 mg laktos.
Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Tacrolimus EQL Pharma 0,5 mg hårda kapslar:

Vit till benvitt pulver i en hård gelatinkapsel (längd på 11 mm) i storlek '5' med gul kapselöverdel och -underdel, tryckt med "0,5 mg" på överdelen och "Tacro" på underdelen med röd färg.

Tacrolimus EQL Pharma 1 mg hårda kapslar:

Vit till benvitt pulver i en hård gelatinkapsel (längd på 11 mm) i storlek '5' med vit kapselöverdel och -underdel, tryckt med "1 mg" på överdelen och "Tacro" på underdelen med röd färg.

Tacrolimus EQL Pharma 5 mg hårda kapslar:

Vit till benvitt pulver i en hård gelatinkapsel (längd på 14 mm) i storlek '4' med gråaktigt röd kapselöverdel och -underdel, tryckt med "5 mg" på överdelen och "Tacro" på underdelen med vit färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Tacrolimus EQL Pharma kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter ska förskriva läkemedlet och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning 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.

Allmänna synpunkter

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Tacrolimus EQL Pharma - doseringen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan för rekommenderade målkoncentrationer i form av dalvärden i helblod). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Takrolimus kan ges intravenöst eller oralt. Behandlingen kan vanligen inledas oralt; vid behov kan kapseln slamas upp i vatten och ges via nasal sond.

Tacrolimus EQL Pharma ges normalt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa fasen. Dosen av Tacrolimus EQL Pharma varierar beroende på den valda immunsuppressiva regimen.

Dosering

Doseringsrekommendationer – levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Tacrolimus EQL Pharma bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,01-0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig 24-timmars intravenös infusion.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

En oral initialdos på 0,30 mg/kg/dygn ska ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska en initial intravenös dos på 0,05 mg/kg/dygn ges som kontinuerlig 24-timmars intravenös infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Dosen av Tacrolimus EQL Pharma reduceras vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med takrolimus. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos Tacrolimus EQL Pharma och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av dosen Tacrolimus EQL Pharma, tilläggsbehandling med kortikosteroider och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera avstöttningsreaktioner. Om tecken på toxicitet uppträder (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen av Tacrolimus EQL Pharma behöva minskas.

Vid överföring till Tacrolimus EQL Pharma bör behandlingen inledas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

Doseringsrekommendationer – njurtransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Tacrolimus EQL Pharma bör påbörjas med 0,20-0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,05–0,10 mg/kg/dygn som kontinuerlig 24-timmars intravenös infusion.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

En oral initialdos på 0,30 mg/kg/dygn ska ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska en initial intravenös dos på 0,075-0,100 mg/kg/dygn ges som kontinuerlig 24-timmars intravenös infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Dosern av Tacrolimus EQL Pharma reduceras vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till takrolimusbehandling tillsammans med ett annat läkemedel. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av dosen Tacrolimus EQL Pharma, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen Tacrolimus EQL Pharma behöva minskas.

Vid överföring till Tacrolimus EQL Pharma bör behandlingen inledas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Tacrolimus EQL Pharma, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Tacrolimus EQL Pharma kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med Tacrolimus EQL Pharma) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

Efter antikroppsinduktion bör oral behandling med Tacrolimus EQL Pharma påbörjas med en dos på 0,075 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 5 dygn efter avslutad kirurgi när patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn inledas som kontinuerlig 24-timmars infusion.

En alternativ strategi där oralt takrolimus givits inom 12 timmar efter transplantation har publicerats. Detta tillvägagångssätt användes endast hos patienter utan nedsatt organfunktion (t.ex. nedsatt njurfunktion). I dessa fall användes en initial oral dos av takrolimus på 2 till 4 mg per dygn i kombination med mykofenylatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

Tacrolimus EQL Pharma har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärtransplantation hos barn. Till patienter utan antikroppsinduktion och när Tacrolimus EQL Pharma-behandlingen påbörjas intravenöst,

rekommenderas en initialdos på 0,03-0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig 24-timmars intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15-25 ng/ml takrolimus i helblod. Patienter ska överföras till oral behandling så snart det är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter antikroppsinduktion, om Tacrolimus EQL Pharma-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade

initialdosen 0,10-0,30 mg/kg/dygn som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av Tacrolimus EQL Pharma reduceras vanligen under perioden efter transplantation.

Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Tacrolimus EQL Pharma dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera avstötning.

Hos vuxna som överförs till Tacrolimus EQL Pharma ska en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

Vid överföring till Tacrolimus EQL Pharma hos barn bör behandlingen påbörjas med 0,20-0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

För information om överföring från ciklosporin till Tacrolimus EQL Pharma, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplantat

Doseringsrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantation är baserade på en begränsad mängd data från prospektiva kliniska prövningar.

Hos lungtransplanterade patienter har Takrolimus använts 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.

Dosjustering hos särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan behövas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla dalvärdena i blodet inom det rekommenderade målintervall.

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

Vid behandling av barn krävs vanligen en dosering som är 1,5-2 gånger doseringen till vuxna för att erhålla likvärdiga blodkoncentrationer.

Äldre patienter

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

Överföring från ciklosporin

Försiktighet ska iakttagas när patienter överförs från ciklosporin till Tacrolimus EQL Pharma-baserad behandling (se avsnitt 4.4 och 4.5). Tacrolimus EQL Pharma insättes först efter bedömning av

ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Tacrolimus EQL Pharma. I kliniskt bruk har Tacrolimus EQL Pharma insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till Tacrolimus EQL Pharma eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod

Doseringen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient.

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). 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 blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den post-operativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena mätas ca 12 timmar efter senaste dos, alldeles före nästa dos. Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. Eftersom Tacrolimus EQL Pharma är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan förändringar i blodnivåer är märkbara. Dalvärdena för blodkoncentrationerna bör kontrolleras ungefär två gånger per vecka direkt efter transplantationen och därefter regelbundet vid underhållsbehandling. Dalvärdena i blod för takrolimus bör också övervakas efter förändring av dosnivå, vid ändring av immunsuppressiv behandling och vid samtidigt bruk av andra substanser som kan tänkas påverka takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5).

Resultat 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 vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Administreringssätt

Den orala dygnsdosen bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas genast efter att de tagits ut ur blisterförpackningen. Patienter bör instrueras att inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas hela med vätska (helst vatten). Kapslarna bör i allmänhet intas på fastande mage eller minst en timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid för att uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller andra makrolider.

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

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 eller 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 endast ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

Substanser 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 takrolimUSDosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall 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 ska undvikas under behandling med takrolimus på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer för takrolimus och minskad 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 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 ett livshotande eller allvarligt tillstånd, bör lämpliga behandlingar övervägas omedelbart efter att misstänkta symtom eller tecken uppstår.

Eftersom blodnivåerna av takrolimus kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har observerats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet 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, speciellt små barn och patienter 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 dosreduktion för takrolimusbehandlingen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iaktas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött 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

Utveckling av Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, inklusive hudcancer och Kaposi sarkom, har rapporterats hos patienter som behandlats med Takrolimus (se avsnitt 4.8). Patienter som överförs till Takrolimus ska ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos EBV-VCA-negativa barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts. Därför ska EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med Takrolimus påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponering 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.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, krampanfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll 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.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Tacrolimus EQL Pharma, 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.

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 samtida läkemedel som associerats med PRCA.

Hjälpämnen

Eftersom Tacrolimus EQL Pharma innehåller laktos bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

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 läkemedel 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 utsättning 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.

Det rekommenderas starkt att såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör vid behov justeras eller avbrytas 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 takrolimus

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 takrolimusedosen 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 och 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 takrolimusedosen. Den totala takrolimusedoxponeringen kan öka > 5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusedoxponeringen öka > 50-faldigt. En sänkning av takrolimusedosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimus-koncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusedosen 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 takrolimusedos 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 takrolimus-koncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG 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	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 takrolimus-koncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusedosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i> .		
<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.
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 insättning, 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.
Kaspofungin	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 intestinallyt 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].
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 takrolimus- koncentrationen i blodet kan uppträda. 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 mammalian target of rapamycin (mTOR-hämmare) (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 kotrimoxazol (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 ska 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, ska särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Tillgängliga 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 iakttas 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 placentan. Begränsade data från organtransplanterade patienter visar inga tecken på ökad risk för negativa effekter på graviditetens förlopp eller utfall vid behandling med takrolimus jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall av spontan abort har dock rapporterats. Inga andra relevanta epidemiologiska data finns för närvarande tillgängliga. På grund av behovet av behandling kan takrolimus övervägas till gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när den förväntade nyttan bedöms överväga den potentiella risken för fostret. Vid exponering in utero rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna). Det finns en risk för förtidsbörd (<37 veckor) samt för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, vilket dock tenderar att normaliseras spontant.

Hos råttor och kaniner orsakade takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på den nyfödda inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får Tacrolimus EQL Pharma.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tacrolimus EQL Pharma kan ge synstörningar och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas tillsammans med alkohol.

4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen vid användning av immunsuppressiva medel är ofta svår att fastställa på grund av den bakomliggande sjukdomen och samtidig användning av andra läkemedel.

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering förfaller ge en lägre incidens av biverkningar jämfört med intravenös användning. Biverkningarna redovisas nedan i fallande frekvensordning: 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 utifrån tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svamp- och protozoainfektioner) 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 Tacrolimus EQL Pharma .

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. 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, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormala analyser av röda blodkroppar
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, onormala koagulations- och blödningsanalyser, pancytopeni, neutropeni, trombotisk mikroangiopati
sällsynta:	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocytaplasi, 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:	hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi
vanliga:	hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokalemi, hypokalcemi, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, minskad aptit, metabolisk acidosis, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, andra elektrolytrubbningar
mindre vanliga:	dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatemi, hypoglykemi

Psykiatriska tillstånd

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

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	tremor, huvudvärk
vanliga:	kramper, medvetandestörningar, parestesier och dysestesier, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, rubbningar i nervsystemet
mindre vanliga:	koma, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språkavvikelse, amnesi
sällsynta:	hypertoni
mycket sällsynta:	myasteni
ingen känd frekvens:	posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

vanliga:	dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar
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:	ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopier, ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärklappning
sällsynta:	perikardiell effusion
mycket sällsynta:	Torsades de pointes

Blodkär

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

vanliga:	kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, kolangit
sällsynta:	leverartärtrombos, venös ocklusiv leversjukdom
mycket sällsynta:	leversvikt, gallgångstenos

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

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga: tillstånd med asteni, febersjukdomar, ödem, smärta och obehag, störd uppfattning om kroppstemperaturen

mindre vanliga: multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, temperaturintolerans, tryck över bröstet, nervositet, onormal känsla

sällsynta: törst, fall, tryck över bröstet, sår

mycket sällsynta: ökad fettvävnad

Undersökningar och provtagningar

mycket vanliga: onormala leverfunktionstester

vanliga: ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

mindre vanliga: förhöjd amylas, avvikande EKG, avvikande hjärtfrekvens och puls, viktnedgång, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet

mycket sällsynta: avvikande ekokardiogram, förlängd QT tid på EKG

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga: nedsatt funktion hos primärt transplanterat

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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 till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsad. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de observerade symtomen har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkningar, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjda blodurea och serumkreatinin-koncentrationer, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen specifik antidot mot Tacrolimus EQL Pharma. Vid överdosering ska sedvanliga understödjande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, den låga vattenlösligheten och den starka bindningen till erythrocyter och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I några fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering varit effektivt för att minska toxiska koncentrationer. Vid oralt intag kan ventrikeltömning (magsköljning) och/eller intag av adsorberande medel (t.ex. medicinskt (aktivt) 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 och farmakodynamiska egenskaper

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett protein (FKBP12) i cytoplasman, vilket ansvarar 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 lymfokingener.

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

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

Resultat från publicerade data vid andra primära organtransplantationer

Takrolimus har utvecklats till att bli en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt medel efter pankreas-, lung- och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den övergripande säkerhetsprofilen för takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Resultat avseende effekt i de största studierna för respektive indikation sammanfattas nedan.

Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig 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 avstötningshändelser 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 (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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 administrerades 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 avstötningfrekvensen 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 takrolimus-behandlade 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 kontinuerlig 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 eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i

takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstöttningsreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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 bronchiolitis obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie omfattande 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades patienterna till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala orala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8-15 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 % jämfört med 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 patienter i takrolimusgruppen behövde alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en aktuariisk överlevnadsfrekvens hos 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 innovationer, 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 eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas i hela mag-tarmkanalen.

Efter oral administrering av Takrolimus kapslar uppnås maximal koncentration av takrolimus i blod (C_{max}) inom ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter verkar absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig under en längre tidsperiod, vilket ger en relativt flack absorptionskurva. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20–25 %.

Vid oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till vuxna levertransplantationpatienter uppnåddes steady state-koncentrationer inom 3 dygn hos majoriteten av patienterna.

Hos friska försökspersoner har Takrolimus 0,5 mg, Takrolimus 1 mg och Takrolimus 5 mg hårda kapslar visats vara bioekvivalenta när de administreras i ekvivalent dos.

Hastigheten och absorptionsgraden för takrolimus är störst under fastande förhållanden. Närvaro av föda minskar både hastigheten och omfattningen av absorptionen av takrolimus och effekten är mest uttalad efter en fettrik måltid. Effekten av en kolhydratrik måltid är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplantationpatienter minskade den orala biotillgängligheten när Takrolimus administrerades tillsammans med en måltid med måttligt fettinnehåll (34 % av kalorierna).

Minskningar i AUC (27 %) och C_{max} (50 %), samt en ökning i t_{max} (173 %) var tydlig i helblod.

I en studie på stabila njurtransplantationpatienter som fick Takrolimus omedelbart efter en kontinental standardfrukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad. Minskningar i AUC (2 till 12 %) och C_{max} (15 till 38 %), samt en ökning i t_{max} (38 till 80 %) i helblod observerades.

Absorptionen av takrolimus är inte beroende av gallflödet. Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state. Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution och elimination

Blodkoncentrationen av takrolimus uppvisar 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-syraglykoprotein. Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady-state baserat på Plasmakoncentrationer, är ca 1300 l (hos friska försökspersoner). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Takrolimus är ett läkemedel med låg clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Hos barn som genomgått levertransplantation är TBC ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter. 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 den högre clearance som observerats efter transplantation. Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska försökspersoner är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

Metabolism och biotransformering

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) 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.

Utsöndring

Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av dosen återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring 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 intrevenöst 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 150ng/ml vilket är mer än 6 gånger högre än genomsnittliga toppkoncentrationer som observerats med Takrolimus 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:

Hypromellos (E464)

Kroskarmellosnatrium (E468)
Laktos, vattenfri
Magnesiumstearat (E572)

Kapselhölje:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172) (0,5 mg)
Röd järnoxid (E172) (5 mg)
Natriumlaurylsulfat

Tryckbläck:

Shellak (E904)
Propylenglykol (E1520)
Röd järnoxid (E172) (0,5 mg och 1 mg)
Titandioxid (E171) (5 mg)
Kaliumhydroxid (E525) (5 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC. Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att ge en suspension av kapselinnehållet i Tacrolimus EQL Pharma får ej innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

2 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år
Efter öppnandet av HDPE-burk: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
De hårda kapslarna ska intas omedelbart efter att ha tagits ut ur blisterförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVdC-aluminium blisterförpackning: 10 kapslar per blisterförpackning.
Blisterförpackningar med torkmedel i skyddande folieomslag.

Förpackningar med 20, 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar i blisterförpackningar.
Förpackningar med 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, 90×1 och 100×1 hårda kapslar i perforerade endosblisterförpackningar.

HDPE-burk med 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

På grund av de immunsupprimerande effekterna hos takrolimus ska inhalation eller direktkontakt med hud eller slemhinnor med beredningsformerna för infusion, pulver eller granulat som finns i takrolimusprodukter undvikas vid beredning. Vid sådan kontakt ska hud och ögon sköljas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma AB
Stortorget 1
222 23 Lund
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg 69436
1 mg 69437
5 mg 69438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-09-07
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-09-07