

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dailiport 0,5 mg depotkapseli, kova
Dailiport 1 mg depotkapseli, kova
Dailiport 2 mg depotkapseli, kova
Dailiport 3 mg depotkapseli, kova
Dailiport 5 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova depotkapseli sisältää 0,5 mg takrolimuusia (monohydraattina).
Jokainen kova depotkapseli sisältää 1 mg takrolimuusia (monohydraattina).
Jokainen kova depotkapseli sisältää 2 mg takrolimuusia (monohydraattina).
Jokainen kova depotkapseli sisältää 3 mg takrolimuusia (monohydraattina).
Jokainen kova depotkapseli sisältää 5 mg takrolimuusia (monohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Dailiport 0,5 mg depotkapseli, kova
Yksi kapseli sisältää 54 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kapseli sisältää 5,4 mikrogrammaa paraoranssia (E110).
Yksi kapseli sisältää 0,4 mikrogrammaa alluranpunaista AC (E129).
Yksi kapseli sisältää 3,4 mikrogrammaa tartratsiinia (E102).

Dailiport 1 mg depotkapseli, kova
Yksi kapseli sisältää 107 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kapseli sisältää 7,4 mikrogrammaa paraoranssia (E110).
Yksi kapseli sisältää 0,6 mikrogrammaa alluranpunaista AC (E129).

Dailiport 2 mg depotkapseli, kova
Yksi kapseli sisältää 215 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kapseli sisältää 9,3 mikrogrammaa paraoranssia (E110).
Yksi kapseli sisältää 0,8 mikrogrammaa alluranpunaista AC (E129).
Yksi kapseli sisältää 17,4 mikrogrammaa tartratsiinia (E102).

Dailiport 3 mg depotkapseli, kova
Yksi kapseli sisältää 322 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kapseli sisältää 51,9 mikrogrammaa paraoranssia (E110).
Yksi kapseli sisältää 1,0 mikrogrammaa alluranpunaista AC (E129).

Dailiport 5 mg depotkapseli, kova
Yksi kapseli sisältää 537 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi kapseli sisältää 18,6 mikrogrammaa paraoranssia (E110).
Yksi kapseli sisältää 1,5 mikrogrammaa alluranpunaista AC (E129).

Kapselin merkinnöissä käytettävässä painomusteessa on jämiä seuraavista:

- Alluranpunainen AC (E129) (14 % w/w painomusteen kokonaiskoostumuksesta)
- paraoranssi (E110) (3 % w/w painomusteen kokonaiskoostumuksesta)
- lesitiini (soija) (0,99 % w/w painomusteen kokonaiskoostumuksesta).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova.

Koon 5 liivatekapseli, jossa vaaleanruskea runko-osa ja vaaleankeltainen kansiosa, mustalla painettu teksti ”0.5 mg”, sisällä valkoista tai kellertävää tai puristetta jauhetta (pituus 10,7–11,5 mm).

Koon 4 liivatekapseli, jossa vaaleanruskea runko-osa ja valkoinen kansiosa, mustalla painettu teksti ”1 mg”, sisällä valkoista tai kellertävää tai puristetta (pituus 14,0–14,6 mm).

Koon 3 liivatekapseli, jossa vaaleanruskea runko-osa ja tummanvihreä kansiosa, mustalla painettu teksti ”2 mg”, sisällä valkoista tai kellertävää tai puristetta (pituus 15,6–16,2 mm).

Koon 2 liivatekapseli, jossa vaaleanruskea runko-osa ja vaaleanoranssi kansiosa, mustalla painettu teksti ”3 mg”, sisällä valkoista tai kellertävää jauhetta tai puristetta (pituus 17,7–18,3 mm).

Koon 0 liivatekapseli, jossa vaaleanruskea runko-osa ja vaaleanpunainen kansiosa, mustalla painettu teksti ”5 mg”, sisällä valkoista tai kellertävää jauhetta tai puristetta (pituus 21,4–22,0 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen munuais- tai maksasirteen saaneilla aikuisilla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen sirteen hyljinnän hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Dailiport on kerran vuorokaudessa suun kautta otettava takrolimuusimuoto. Dailiport-hoito vaatii huolellista, asianmukaisen pätevyuden ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Tätä lääkevalmistetta saa määrätä ja immunosuppressiivista hoitoa muuttaa ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta.

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtaminen keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa ei ole turvallista. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan sirteen hyljintään tai haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusilääkemuotoa ja sen mukaista vuorokausiannostusta. Lääkemuodon ja annostuksen muutokset tulee tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos lääkevalmistetta vaihdetaan, potilaan lääkevastetta on seurattava ja annosta säädettävä systeemisen takrolimuusialtistuksen ylläpitämisen varmistamiseksi.

Annostus

Alla esitetyt aloitusannossuosituksukset ovat vain ohjeellisia. Dailiport-valmistetta annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti. Dailiport-annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääkepitoisuuksien seuranta (ks. ”Lääkepitoisuuksien seuranta” jäljempänä). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

De novo munuaissirteiden saaneilla potilailla takrolimuusin AUC_{0-24} depotmuotoista takrolimuusia käytettäessä oli 1. päivänä 30 % alempi ja maksasiirteiden saaneilla 50 % alempi verrattuna lääkeaineen välittömästi vapauttaviin kapseluihin vastaavia annoksia käytettäessä. Neljänteen päivään mennessä systeeminen altistus – vähimmäispitoisuuksina mitattuna – on kummallakin valmistella sama sekä munuais- että maksasiirteiden saaneilla. Ensimmäisten kahden viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen suositellaan Dailiport-hoidon aikana huolellista ja tiheää takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien mittausta, jotta voidaan varmistua riittävästä lääkealtistuksesta välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, saattaa kestää useita päiviä ennen kuin vakaa tila saavutetaan Dailiport-annoksen muuttamisen jälkeen.

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteiden hyljinnän ehkäisemiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kesto täten voida rajata.

Munuaissirteiden hyljinnän ehkäisy

Dailiport-hoito tulee aloittaa annoksella 0,20–0,30 mg/kg/vrk, joka annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin. Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Dailiport-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Dailiportia monoterapiana. Potilaan tilan muuttuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatii uusia annosmuutoksia.

Maksasiirteiden hyljinnän ehkäisy

Dailiport-hoito tulee aloittaa annoksella 0,10–0,20 mg/kg/vrk, joka annetaan kerran vuorokaudessa aamuisin. Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12–18 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Dailiport-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Dailiportia monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatii uusia annosmuutoksia.

Siirtyminen välittömästi vapautuvasta takrolimuusivalmisteesta Dailiportiin

Allogeenisen siirteiden saaneilla potilailla, jotka ovat saaneet kahdesti vuorokaudessa otettavaa välittömästi vapautuvaa takrolimuusia ja joiden lääkitys täytyy vaihtaa kerran vuorokaudessa otettaviin Dailiport-depotkapseluihin, kokonaisvuorokausiannoksen on oltava suhteessa 1:1 (mg:mg). Dailiport tulee ottaa aamuisin.

Kliinisesti vakaiden potilaiden, jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta takrolimuusista (kahdesti vuorokaudessa) depotmuotoiseen takrolimuusiin (kerran vuorokaudessa) ja joiden kokonaisvuorokausiannos oli suhteessa 1:1 (mg:mg), systeeminen altistus takrolimuusille (AUC_{0-24}) depotmuotoista takrolimuusia käytettäessä oli n. 10 % alempi kuin välittömästi vapauttavaa takrolimuusia käytettäessä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde oli depotmuotoa käytettäessä sama kuin välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla. Siirryttäessä välittömästi vapautuvasta takrolimuusista Dailiportiin on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia mitattava ennen vaihtoa sekä kahden viikon ajan sen jälkeen. Siirtymisen jälkeen on takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia seurattava ja tarvittaessa muutettava annosta samantasaisen systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi. Annosta on muutettava samantasaisen systeemisen altistuksen ylläpitämiseksi.

Siirtyminen siklosporiinihoidosta takrolimuusihoitoon

Varovaisuutta on noudatettava, kun potilas siirretään siklosporiinipohjaisesta hoidosta takrolimuusipohjaiseen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Dailiport-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos veren siklosporiinipitoisuudet ovat korkeat. Käytännössä takrolimuusihoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren

siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito

Hyljintäepiisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia takrolimuusiannoksia, lääkitykseen lisättyä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia hoitajaksoja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta, kuten vaikeita häirtävaiikutuksia (ks. kohta 4.8), Dailiport-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito munuais- ja maksansiirron jälkeen

Kun siirrytään muusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä kerran vuorokaudessa otettavaan Dailiportiin, hoito tulee aloittaa munuais- ja maksansiirrosta suositellulla oraalisella aloitusannoksella siirteen hyljinnän ehkäisemiseksi.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito sydämensiirron jälkeen

Aikuisilla Dailiport-hoitoon siirtyvillä potilailla kerran vuorokaudessa aamuisin annettava oraalinen aloitusannos on 0,15 mg/kg/vrk.

Allogeenisen siirteen hyljinnän hoito muiden allogeenisten elinsiirtojen jälkeen

Vaikka depotmuotoisen takrolimuusin käytöstä keuhko-, haima- tai ohutsuolisiirrepotilailla ei ole kliinistä kokemusta, välittömästi vapautuvaa takrolimuusiä on käytetty keuhkosiirrepotilailla oraalisella aloitusannoksella 0,10–0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilailla oraalisella aloitusannoksella 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiirrepotilailla oraalisella aloitusannoksella 0,3 mg/kg/vrk.

Lääkepitoisuuksien seuranta (Therapeutic drug monitoring)

Annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään kokoveren takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien seuranta.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla useita immuunimääritysmenetelmiä. Julkaistussa kirjallisuudessa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenettimet tuntien. Tämänhetkessä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelillä. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksien (C_{24}) ja systeemisen altistuksen (AUC_{0-24}) välinen suhde on takrolimuusidepotkapseleilla ja välittömästi vapauttavilla takrolimuusikapseleilla samanlainen.

Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia veressä tulee tarkkailla siirtoleikkauksen jälkeisenä aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä tulee mitata noin 24 tuntia Dailiport-annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Vähimmäispitoisuuksia on suositeltavaa mitata usein ensimmäisten kahden viikon aikana siirtoleikkauksen jälkeen ja jaksottaisesti ylläpito-hoidon aikana. Takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia tulee seurata tarkasti myös siirryttäessä välittömästi vapautuvasta takrolimuusista Dailiportin käyttöön, annosmuutosten tai immunosuppressiivisen hoidon muutosten jälkeen tai käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5). Veren lääkepitoisuuksien seurantatiheydestä päätetään kliinisen tarpeen mukaan. Koska takrolimuusin puhdistuma on alhainen, haluttu vakaa tila saatetaan saavuttaa vasta useita päiviä Dailiport-annosmuutosten jälkeen.

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusin vähimmäispitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tila on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia. Kliinisessä käytännössä kokoveren vähimmäispitoisuudet pian siirtoleikkauksen jälkeen ovat yleensä olleet 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Ylläpito-hoidossa maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden veren lääkepitoisuudet ovat yleensä olleet 5–15 ng/ml.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2), annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seuranta (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsanerityksen seuranta).

Rotu

Valkoihoisiin verrattuna mustaihoiset potilaat saattavat tarvita suurempia takrolimuusiannoksia samanlaisten vähimmäispitoisuuksien saavuttamiseksi.

Sukupuoli

Ei ole näyttöä siitä, että miehet ja naiset tarvitsisivat erilaisia annoksia samanlaisten vähimmäispitoisuuksien saavuttamiseksi.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Dailiport-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan vähäisen tiedon perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Dailiport on takrolimuusin kerran päivässä suun kautta annosteltava muoto. Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kerran vuorokaudessa aamuisin

Dailiport-depotkapselit on nautittava välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen. Potilasta on neuvottava olemaan nielemättä kuivausainetta. Kapselit tulee niellä *kokonaisina* nesteen (mieluiten veden) kanssa. Dailiport-kapselit pitää yleensä ottaa tyhjään vatsaan tai viimeistään tunti ennen ateriaa tai 2–3 tuntia aterian jälkeen maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2). Ottamatta jäänyt aamuannos tulisi ottaa mahdollisimman pian saman päivän aikana. Seuraavana aamuna ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Jos potilas ei pysty nielemään lääkkeitä heti siirtoleikkauksen jälkeen, takrolimuusihoito voidaan aloittaa laskimonsisäisesti annoksella, joka on noin viidesosa vastaavaan käyttöaiheeseen suositellusta oraalista annoksesta. Tätä varten on saatavilla laskimoon annettavia takrolimuusivalmisteita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille makrolideille.

Maapähkinä- tai soija-allergia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtumista keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa, on havaittu. Tämä on aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia, kuten siirteen hyljintää tai muita, joko liiallisesta tai liian vähäisestä

takrolimuusialtistuksesta johtuvia haittavaikutuksia. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusimuotoa asianmukaisella vuorokausiannostuksella. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Kliinisiä tietoja ei vielä ole saatavilla depotmuotoisen takrolimuusin käytöstä aikuispotilaille muille immunosuppressiivisille lääkkeille vastustuskykyisen allogeenisen siirteen hyljinnän hoidossa.

Kliinisiä tietoja ei vielä ole saatavilla depotmuotoisen takrolimuusin käytöstä siirteen hyljinnän ehkäisyssä aikuisilla allogeenisen sydänsiirteen saaneilla potilailla.

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

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

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan tai veren takrolimuusipitoisuuden nousuun ja takrolimuusitoksiisuuden riskiin johtavan interaktion riskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden tai muiden rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää Dailiport-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

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

Kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästävien diureettien käyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

Takrolimuusin ja tiettyjen munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa munuaistoksisten tai neurotoksisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

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

Maha-suolikanavan häiriöt

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

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

Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa välittömästi vapautuvaa takrolimuusia saaneilla, ja niitä saattaa esiintyä myös Dailiport-hoitoa saavilla. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia, ja niitä on esiintynyt potilailla, joilla takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja maksimipitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja turvotus. Niinpä suuren riskin omaavia voimakkaasti immunosupprimoituja potilaita tulee tarkkailla

esimerkiksi kaikukuvauksen tai EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.–12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehittyä, on harkittava Dailiport-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen.

Takrolimuusi saattaa pidentää QT-aikaa ja voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymistä lisääviä riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla itsellään tai joiden sukulaisilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT -syndrooma tai hankinnainen pidentynyt QT-aika tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä, aiheuttavan elektrolyyttihäiriöitä tai lisäävän takrolimuusialtistusta (ks. kohta 4.5).

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusia saaneilla potilailla on raportoitu Epstein–Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Samanaikaisesti annettu immunosuppressiivisten aineiden, kuten antilymfosyyttisten vasta-aineiden (esim. basiliksimabi, daklitsumabi) yhdistelmä, lisää EBV:hen liittyvien lymfoproliferatiivisten häiriöiden riskiä. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) -negatiivisilla potilailla on todettu olevan suurentunut lymfoproliferatiivisten häiriöiden riski. Tästä syystä tämän ryhmän potilaiden EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen Dailiport-hoidon aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista seurantaa EBV-PCR:ää apuna käyttäen. EBV-PCR-tulos saattaa olla positiivinen kuukausien ajan eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai lymfoomaan.

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

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

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkkeellä, Dailiport mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua opportunisti-infektioihin (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot). Näistä mainittakoon BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Potilailla on myös suurempi riski saada virusperäinen hepatiitti-infektio (esimerkiksi hepatiitti B ja C uudelleenaktivoituneena tai uutena infektiona, sekä hepatiitti E, josta voi tulla krooninen). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostiikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita. Ennaltaehkäisyssä ja hallinnassa on noudatettava asianmukaisia kliinisiä ohjeita.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

Takrolimuusilla hoidetuilla potilailla on todettu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiasyndroomaa (PRES). Jos takrolimuusia käyttävillä potilailla esiintyy PRESiin viittaavia oireita, kuten päänsärkyä, psyykkisen tilan muutoksia, kouristuksia ja näköhäiriöitä, heille tulisi tehdä radiologinen tutkimus (esim. magneettikuvaus). Jos PRES diagnosoidaan, suositellaan verenpaineen ja kouristusten asianmukaista hoitoa sekä systeemisen takrolimuusin käytön välitöntä lopettamista. Useimmat potilaat toipuvat täydellisesti asianmukaisten toimenpiteiden jälkeen.

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, jotka ovat joskus edenneet näön menetykseksi, on raportoitu takrolimuusilla hoidetuilla potilailla. Osassa tapauksista tilanne on korjautunut, kun on siirrytty käyttämään vaihtoehtoista immunosuppressiota. Potilaita pitää neuvoa kertomaan lääkärille näöntarkkuuden ja värinäön muutoksista,

näön hämärtymisestä tai näkökentän häiriöistä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan tilanteen välitöntä arvioimista ja potilaan lähettämistä silmälääkärille tarvittaessa.

Puhdas punasoluaplasia

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

Erityisryhmät

Muista kuin valkoihoisista potilaista sekä potilaista, joilla on kohonnut immunologinen riski (esim. uusi elinsiirto, näyttöä paneelin antigeeneille reaktiivisista vasta-aineista [PRA]) on vain vähän kokemusta.

Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Koska Dailiport-valmisteen turvallisuudesta ja/tai tehosta on vain vähän tietoja, sitä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten hoitoon.

Apuaineet

Dailiport sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Dailiport 0,5 mg depotkapseli, kova

Dailiport sisältää paraoranssia (E110), alluranpunaista (E129) ja tartratsiinia (E102), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Dailiport 1 mg depotkapseli, kova

Dailiport sisältää paraoranssia (E110) ja alluranpunaista (E129), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Dailiport 2 mg depotkapseli, kova

Dailiport sisältää paraoranssia (E110), alluranpunaista (E129) ja tartratsiinia (E102), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Dailiport 3 mg depotkapseli, kova

Dailiport sisältää paraoranssia (E110) ja alluranpunaista (E129), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Dailiport 5 mg depotkapseli, kova

Dailiport sisältää paraoranssia (E110) ja alluranpunaista (E129), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Dailiport-kapseleiden merkitsemisessä käytetty painomuste sisältää soijalesitiiniä. Maapähkinälle tai soijalle yliherkkien potilaiden kohdalla yliherkkyysriski ja sen vaikeusaste tulee suhteuttaa Dailiportin käytöstä saatavaan hyötyyn.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

CYP3A4:n estäjät, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu lisäävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin ja isavukonatsolin, makrolidiantibiootti erytromysiinin, HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri) sekä HCV-proteaasi-inhibiittorien (esim. telapreviiri, bosepreviiri sekä ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviiria), farmakokineettisen tehosteen kobisistaatin ja tyrosiinikinaasin inhibiittorien nilotinibin ja imatinibin, kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla. Farmakokineettisissä tutkimuksissa on todettu, että veriarvojen nousu johtuu pääasiassa takrolimuusin lisääntyneestä oraalista hyötyosuudesta gastrointestinaalisen metabolian estymisen ansiosta. Vaikutus maksapuhdistumaan ei ole niin selvä.

Lievenempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa.

In vitro -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytoliini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretindroni, kinidiini, tamoksifeeni, (triasetyyli)oleandomysiini.

Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää. Lansopratsoli ja siklosporiini saattavat estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja siten nostaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia.

Muut yhteisvaikutukset, jotka mahdollisesti johtavat kohonneisiin veren takrolimuusipitoisuuksiin

Takrolimuusi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan voimakas affiniteetti plasman proteiineihin (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, oraaliset antikoagulantit sekä oraaliset diabeteslääkkeet) tulee ottaa huomioon. Muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä, jotka saattavat lisätä takrolimuusin systeemistä altistusta, ovat prokineettiset aineet (kuten metoklopramidi ja sisapridi), simetidiini ja magnesiumalumiinihydroksidi.

CYP3A4:n induktorit, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien pienemiseen

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu vähentävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

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

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

Karbamatsepiini, metamiatsoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

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

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

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.

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

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Kliinisen tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan.

Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja antipyriinin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Mykofenolihappo

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun yhdistelmähoidossa siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön, sillä siklosporiini häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, kun taas takrolimuusilla ei tällaista vaikutusta ole, ja seurauksena voi olla muutoksia altistuksessa mykofenolihapolle. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevät lääkkeet voivat pienentää mykofenolihapon pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa. Mykofenolihapon lääkepitoisuuksien seuranta voi olla aiheellista, kun siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön tai toisin päin.

Muut kliinisesti haitallisiin vaikutuksiin johtavat yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi läpäisee istukan. Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisääisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkeaineita enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa

vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittatapahtumien varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (< 37 viikkoa) (ilmaantuvuus 66 synnytystä 123 synnytyksestä, ts. 53,7 %; aineistosta kävi kuitenkin ilmi, että valtaosa vastasyntyneistä oli normaalipainoisia raskauden keston nähden) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa (ilmaantuvuus 8 vastasyntyneellä 111:stä eli 7,2 %); hyperkalemia kuitenkin paranee itsestään.

Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Tutkimuksia takrolimuusin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (todettu yli 10 %:lla potilaista) ovat vapina, munuaisten toimintahäiriöt, hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia, tulehdukset, hypertensio ja unettomuus.

Haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

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

BK-virusinfektioon liittyvää nefropatiaa sekä JC-virusinfektioon liittyvää etenevää multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML), on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä, takrolimuusi mukaan lukien.

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

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

Immuunijärjestelmä

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

| Haittavaikutukset | | |
|--------------------------------------|-------------------------|--|
| Elinjärjestelmäluokka | Esiintymistiheys | Haittavaikutus |
| Veri ja imukudos | Yleinen | Anemia, trombosytopenia, leukopenia, poikkeavat tulokset punasoluanalyseissä, leukosytoosi |
| | Melko harvinainen | Koagulopatiat, pansytopenia, neutropenia, poikkeavat tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä |
| | Harvinainen | Tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia, tromboottinen mikroangiopatia, |
| | Tuntematon | Puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia |
| Umpieritys | Harvinainen | Hirsutismi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin yleinen | Diabetes mellitus, hyperglykemia, hyperkalemia |
| | Yleinen | Metabolinen asidoosi, muut elektrolyyttihäiriöt, hyponatremia, nestekuormitus, hyperurikemia, hypomagnesemia, hypokalemia, hypokalsemia, ruokahalun heikkeneminen, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypertriglyseridemia, hypofosfatemia |
| | Melko harvinainen | Dehydraatio, hypoglykemia, hypoproteinemia, hyperfosfatemia |
| Psykkiset häiriöt | Hyvin yleinen | Unettomuus |
| | Yleinen | Sekavuus ja desorientaatio, masennus, ahdistusoireet, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt, mielialan lasku, mielialahäiriöt, painajaiset |
| | Melko harvinainen | Psykoottinen häiriö |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Päänsärky, vapina |
| | Yleinen | Hermoston häiriöt, kohtaukset, tajunnan tason häiriöt, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, parestesia ja dysestesia, kirjoitushäiriöt |
| | Melko harvinainen | Enkefalopatia, keskushermoston verenvuodot ja aivoverisuonitapahtumat, kooma, puheen ja kielen häiriöt, paralyysi ja pareesi, amnesia |
| | Harvinainen | Hypertonia |
| | Hyvin harvinainen | Myastenia |
| Silmät | Yleinen | Silmäoireet, näön hämärtyminen, valonarkuus |

| | | |
|---|--|--|
| | Melko harvinainen Harvinainen Tunteeton | Kaihi Sokeus Optikusneuropatia |
| Kuulo ja tasapainoelin | Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen | Tinnitus Huonokuuloisuus (hypakusia) Sensorineuraalinen kuurous Kuulon heikkeneminen |
| Sydän | Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen | Iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia Sydämen vajaatoiminta, kammiooperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, kardiomyopatia, sydämen kammiohypertrofia, sydämentykytys Perikardiaalinen effuusio Kääntyvien kärkien takykardia |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen | Hypertensio Tromboemboliset ja iskeemiset tapahtumat, hypotensiiviset verenkiertohäiriöt, verenvuoto, ääreisverenkiertohäiriöt Alaraajojen syvä laskimotukos, sokki, infarkti |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yleinen Melko harvinainen Harvinainen | Parenkymaaliset keuhkosairaudet, dyspnea, pleuraeffuusio, yskä, faryngiitti, nenän tukkoisuus ja tulehdukset Hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen | Ripuli, pahoinvointi Ruoansulatuskanavan oireet, oksentelu, maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu, maha-suolikanavan tulehdukset, maha-suolikanavan verenvuoto, ulseraatio ja perforaatio, askites, suutulehdus ja suun haavaumat, ummetus, dyspeptiset oireet, ilmavaivat, vatsan turvotus ja pingotus, löysät ulosteet Akuutti ja krooninen pankreatiitti, suolilama (paralyttinen ileus), ruokatorven refluksitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen Haiman pseudokysta, epätäydellinen suolentukkeuma (subileus) |
| Maksa ja sappi | Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen | Sappiteiden häiriö, heptosellulaariset vauriot ja hepatiitti, kolestaasi ja ikterus Veno-okklusiivinen maksasairaus, maksavaltimon tromboosi Maksan vajaatoiminta |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | Ihottuma, kutina, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu |

| | | |
|---|--|--|
| | Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen | Dermatiitti, valoherkkyys Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) Stevens–Johnsonin oireyhtymä |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen Melko harvinainen Harvinainen | Nivelkipu, selkäkipu, lihasspasmit, raajakipu Nivelvaivat Vähentynyt liikkuvuus |
| Munuaiset ja virtsatiet | Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen | Munuaisten toiminnan heikentyminen Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, toksinen nefropatia, tubulusnekroosi, virtsaamishäiriöt, oliguria, virtsarakko- ja virtsaputkioireet Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, anuria Nefropatia, virtsarakon verenvuoto |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Melko harvinainen | Kivuliaat kuukautiset (dysmenorrea) ja verenvuoto kohdusta |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen | Kuume, kipu ja epämiellyttävä olo, heikotustilat, turvotus, ruumiinlämmön aistimisen häiriöt Influenssan kaltaiset oireet, hermostuneisuus, epätavallinen olo, monielin­häiriö, painon tunne rinnassa, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen Kaatuminen, ulkus, kiristävä tunne rinnassa, jano Rasvakudoksen lisääntyminen |
| Tutkimukset | Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen | Poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset Veren AFOS-arvon nousu, painon nousu Amylaasipitoisuuden nousu, poikkeavat EKG-löydökset, sykkeen/pulssin poikkeavuudet tutkimuksissa, painon lasku, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen Poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen EKG:ssä |
| Vammat ja myrkytykset | Yleinen | Primaari siirännäisen toimintahäiriö |

Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtumista keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa, on havaittu. Tämän on osassa tapauksista ilmoitettu johtaneen siirteen hyljintään (esiintymistiheys on tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Raajakipu on useissa julkaistuissa tapausraporteissa kuvattu osana kalsineuriinin estäjien aiheuttamaa kipuoireyhtymää (CIPS, Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome). Se ilmenee yleensä bilateraalisenä, symmetrisenä, vaikea-asteisena, lisääntyvänä alaraajakipuna, ja se voi liittyä takrolimuusin supratherapeuttisiin annoksiin. Oireyhtymä voi reagoida takrolimuusiannoksen pienentämiseen. Joissakin tapauksissa oli välttämätöntä vaihtaa toisenlaiseen immunosuppressioon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Useita vahingossa tapahtuneita takrolimuusin yliannostapauksia on raportoitu; oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus sekä veren ureatyypiarvojen, seerumin kreatiniiniarvojen ja alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen. Takrolimuusihoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin ja annettava oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään hemofiltration tai -diafiltration avulla yksittäisillä potilailla, joiden plasman lääkepitoisuudet ovat olleet hyvin suuret. Jos toksinen annos on otettu suun kautta, pian lääkkeenoton jälkeen toteutettava mahahuuhtelu ja/tai adsorboivien aineiden (kuten lääkehiilen) anto voi olla eduksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynamiikka

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa käytettiin kerran päivässä annosteltavaa takrolimuusia

Maksansiirto

Välittömästi vapautuvan takrolimuusin ja depotmuotoisen takrolimuusin tehoa ja turvallisuutta, molemmat yhdessä kortikosteroidien kanssa, verrattiin 471:llä maksasiirteen *de novo* saaneella. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisten 24 viikon aikana siirrosta oli depotmuotoisen takrolimuusin ryhmässä 32,6 % (N = 237) ja välittömästi vapautuvan takrolimuusin ryhmässä 29,3 % (N = 234). Hoitojen välinen ero (depotmuoto – välittömästi vapautuva) oli 3,3 % (95 % luottamusväli [-5,7 %, 12,3 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli depotmuotoisella takrolimuusilla 89,2 % ja välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla 90,8 %; depotmuotoisen takrolimuusin haarassa 25 potilasta kuoli (14 naista, 11 miestä) ja välittömästi vapautuvan takrolimuusin haarassa 24 potilasta (5 naista, 19 miestä). Siirteen 12 kuukauden toimintaluku oli depotmuotoisella takrolimuusilla 85,3 % ja välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla 85,6 %.

Munuaisensiirto

Depotmuotoisen ja välittömästi vapautuvan takrolimuusin tehoa ja turvallisuutta, molemmat yhdessä mykofenolaattimofetiilin (MMF) ja kortikosteroidien kanssa, verrattiin 667:llä munuaissiirteen *de novo* saaneella. Biopsialla vahvistettujen akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuusaste ensimmäisten 24 viikon aikana siirrosta oli depotmuotoisen takrolimuusin ryhmässä 18,6 % (N = 331) ja välittömästi vapautuvan takrolimuusin ryhmässä 14,9 % (N = 336). Hoitojen välinen ero (depotmuoto – välittömästi vapautuva) oli 3,8 % (95 % luottamusväli [-2,1 %, 9,6 %]). Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli depotmuotoisella takrolimuusilla 96,9 % ja välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla 97,5 %; depotmuotoisen takrolimuusin haarassa 10 potilasta kuoli (3 naista, 7 miestä) ja välittömästi vapautuvan takrolimuusin haarassa 8 potilasta (3 naista, 5 miestä). Siirteen 12 kuukauden toimintaluku oli depotmuotoisella takrolimuusilla 91,5 % ja välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla 92,8 %.

Välittömästi vapautuvan takrolimuusin, siklosporiinin ja depotmuotoisen takrolimuusin tehoa ja turvallisuutta, kaikki yhdessä basiliksimabi-induktion, MMF:n ja kortikosteroidien kanssa, verrattiin 638:lla munuaissiirteen *de novo* saaneella. Hoidon tehon puutteen ilmaantuvuus 12 kuukauden jälkeen (määriteltäinä kuolema, siirteen menetys, biopsialla vahvistettu akuutti hyljintä tai potilaan seurannasta poisjääminen) oli depotmuotoisen takrolimuusin ryhmässä 14,0 % (N = 214), välittömästi vapautuvan takrolimuusin ryhmässä 15,1 % (N = 212) ja siklosporiiniryhmässä 17,0 % (N = 212). Hoitojen välinen ero (depotmuotoinen takrolimuusi – siklosporiini) oli -3,0 % (95,2 % luottamusväli [-9,9 %, 4,0 %]) verrattaessa depotmuotoista takrolimuusia siklosporiiniin ja -1,9 % (välittömästi vapautuva takrolimuusi – siklosporiini) (95,2 % luottamusväli [-8,9 %, 5,2 %]) verrattaessa välittömästi vapautuvaa takrolimuusia siklosporiiniin. Potilaiden 12 kuukauden elossaololuku oli depotmuotoisella takrolimuusilla 98,6 %, välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla 95,7 % ja siklosporiinilla 97,6 %; depotmuotoisen takrolimuusin haarassa 3 potilasta kuoli (kaikki miehiä), välittömästi vapautuvan takrolimuusin haarassa 10 potilasta (3 naista, 7 miestä) ja siklosporiinihaarassa 6 potilasta (3 naista, 3 miestä). Siirteen 12 kuukauden toimintaluku oli depotmuotoisella takrolimuusilla 96,7 %, välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla 92,9 % ja siklosporiinilla 95,7 %.

Kahdesti vuorokaudessa otettavien välittömästi vapauttavien takrolimuusikapselien kliininen teho ja turvallisuus elinten primaarisiirroissa

Prospektiivisissä tutkimuksissa välittömästi vapautuvaa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosiirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensiiirrepotilaalla.

Välittömästi vapautuvan takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa välittömästi vapautuvaa

takrolimuusia on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämensiirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin välittömästi vapautuvaa takrolimuusia, käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoido aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirron jälkeisen vuoden aikana raportoitiin akuuttien hyljintäepisodien ilmaantuvuuden olevan pienempi takrolimuusia saaneilla potilailla kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (11,5 % vs. 22,6 %), ja kroonisen hyljinnän, eli obliteroivan bronkioliitin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 %.

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

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

Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsiirrosta. Eloönjäämisluvut olivat samankaltaisia kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa akuutin hyljintäreaktion ilmaantuvuus oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusiryhmissä, ja yhden tutkimuksen raporttien mukaan obliteroivan bronkioliitin ilmaantuvuus oli huomattavasti pienempi takrolimuusihoidon yhteydessä.

Haimansiirto

Monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin välittömästi vapautuvaa takrolimuusia, tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia ($n = 103$) tai siklosporiinia ($n = 102$). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädettiin niin, että tavoitteeksi asetettu vähimmäispitoisuus 8–15 ng/ml saavutettiin 5. päivään mennessä ja 5–10 ng/ml 6 kuukauden jälkeen. Haimasiirteet toiminta yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti yleisempää takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä ($p < 0,0005$). Munuaissiirteet toiminta oli kuitenkin samankaltaista molemmilla ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoido, mutta vain 6 takrolimuusihoido saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa.

Ohutsuolensiiro

Välittömästi vapautuvan takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiiirron jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolensiiire, 75:llä maksa-ohutsuolensiiire ja 25:llä monielinsiiire) aktuaarialinen

yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen.

Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensierro tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein–Barr (EBV)- ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistavat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2-antagonisti daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset tavoitteeksi asetetun vähimmäispitoisuuden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko maha-suolikanavan alueelta. Takrolimuusi imeytyy yleensä nopeasti. Dailyport on hitaasti lääkeainetta vapauttava takrolimuusimuoto, jolla on laaja oraalinen imeytymisprofiili. Huippupitoisuudet (C_{max}) veressä todetaan suunnilleen keskimäärin 2 tunnissa (t_{max}).

Imeytyminen vaihtelee, ja takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus (tutkittu välittömästi vapautuvalla takrolimuusilla) on 20 % – 25 % (yksilöllinen vaihteluväli aikuisilla 6–43 %). Depotmuotoisen takrolimuusin oraalinen biologinen hyötyosuus laski annettaessa valmistetta aterian jälkeen. Depotmuotoisen takrolimuusin imeytyminen hidastui ja heikkeni annettaessa valmistetta ruoan yhteydessä.

Sappineste ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen, ja tästä syystä Dailyport-hoito voidaan aloittaa oralisesti.

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

Jakautuminen

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi. Takrolimuusi sitoutuu systeemissä verenkierrassa voimakkaasti punasoluihin, jonka seurauksena on suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa runsaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan α -1-glykoproteiiniin.

Takrolimuusi jakautuu laajalti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 1 300 l (terveillä koehenkilöillä). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä kokoveren pitoisuuksista arvioitu kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 2,25 l/h. Aikuisilla maksansiirtopotilailla havaitut arvot ovat olleet 4,1 l/h, munuaissiirtopotilailla 6,7 l/h ja sydänsiirtopotilailla 3,9 l/h. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurentavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, sekä kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaniineilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

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

Rotilla ja kaniineilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle merkitsevää toksisuutta. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja jälkeläisten syntymäpaino, elinkelpoisuus ja kasvu heikkenivät. Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömäärää ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Etyyliselluloosa
Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Dailiport 0,5 mg
Briljanttisininen FCF (E133)
Alluranpunainen AC (E129)
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi (E110)
Liivate
Tartratsiini (E102)

Dailiport 1 mg
Briljanttisininen FCF (E133)
Alluranpunainen AC (E129)
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi (E110)
Liivate

Dailiport 2 mg
Briljanttisininen FCF (E133)

Alluranpunainen AC (E129)
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi (E110)
Liivate
Tartratsiini (E102)

Dailiport 3 mg
Briljanttisininen FCF (E133)
Alluranpunainen AC (E129)
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi (E110)
Liivate

Dailiport 5 mg
Briljanttisininen FCF (E133)
Alluranpunainen AC (E129)
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi (E110)
Liivate
Erytrosiini (E127)

Painomuste

Shellakkakiille
Alluranpunainen AC alumiinilakka (E129)
briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133)
paraoranssi alumiinilakka (E110)
Propyleeniglykoli (E1520)
Lesitiini (soija)
Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n (polyvinyylidikloridin) kanssa. Putket, ruiskut ja muut takrolimuusikapseleista valmistettavan suspension valmistukseen tai antoon käytettävät laitteet eivät saa sisältää PVC:tä.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Pussin avaamisen jälkeen: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa (alumiinipussissa). Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC//alumiiniläpipainopakkaus alumiinipussissa, jossa on kuivausainetta.

Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa ja 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 ja 100 x 1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kapselien määrä alumiinipussia kohden:

30 kapselia / 1 pussi

50 kapselia / 1 pussi

60 kapselia / 2 pussia (2 x 30 kapselia)

100 kapselia / 2 pussia (2 x 50 kapselia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,5 mg: 36290

1 mg: 36291

2 mg: 36292

3 mg: 36293

5 mg: 36294

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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

En hård depotkapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).
En hård depotkapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
En hård depotkapsel innehåller 2 mg takrolimus (som monohydrat).
En hård depotkapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).
En hård depotkapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Dailiport 0,5 mg hårda depotkapslar
En kapsel innehåller 54 mg laktosmonohydrat.
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 kapsel innehåller 107 mg laktosmonohydrat.
En kapsel innehåller 7,4 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 0,6 mikrogram allurarött AC (E129).

Dailiport 2 mg hårda depotkapslar
En kapsel innehåller 215 mg laktosmonohydrat.
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 kapsel innehåller 322 mg laktosmonohydrat.
En kapsel innehåller 51,9 mikrogram para-orange (E110).
En kapsel innehåller 1,0 mikrogram allurarött AC (E129).

Dailiport 5 mg hårda depotkapslar
En kapsel innehåller 537 mg laktosmonohydrat.
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 FCF 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.

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).

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).

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).

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).

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 administreringsätt

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 ska förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning är riskabelt. Det kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive under- eller överimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienterna bör stå kvar på behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande dagliga doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen ska endast ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter byte från en beredningsform till en annan måste terapeutisk läkemedelsövervakning ske och dosjusteringar göras för att säkerställa att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Dosering

De nedan angivna rekommenderade initialdoserna är endast avsedda som vägledning. Dailiport ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dailiportdosen ska primärt baseras på

klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient med stöd av kontroller av blodkoncentrationen (se nedan under "Terapeutisk läkemedelsövervakning"). Vid tydliga kliniska tecken på avstötning ska 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 med Dailiport efter transplantationen 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 uppnås efter dosjustering av Dailiport.

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

Profylax mot njurtransplantatavstötning

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

Doserna av Dailiport minskas vanligen under perioden efter transplantationen. 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 ska inledas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen ska inledas cirka 12-18 timmar efter avslutad kirurgi. Doserna av Dailiport minskas vanligen under perioden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Dailiport-behandling som monoterapi. 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 ska föras över på 1:1-basis (mg:mg) för den totala dygnsdosen. Dailiport ska tas på morgonen.

Hos stabila patienter som överförs från takrolimus med omedelbar frisättning (två gånger dagligen) till takrolimus med förlängd frisättning (en gång dagligen) på 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 för takrolimus med omedelbar frisättning. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) för takrolimus med förlängd frisättning är likvärdigt med det för takrolimus med omedelbar frisättning. Vid överföring från takrolimus med omedelbar frisättning till Dailiport ska dalvärdena för takrolimus kontrolleras före överföring och inom två veckor efter överföring. Efter överföring ska dalvärdena för takrolimus övervakas och vid behov dosjustering görs för att upprätthålla liknande systemexponering. Dosjusteringar ska göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet ska iaktas när patienter överförs från ciklosporin- till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte.

Dailiport ska sättas in 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 satts in 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod ska följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av transplantatavstötning

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 ska behandlingen inledas 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 ska en initialdos på 0,15 mg/kg/dygn tas en gång dagligen på morgonen.

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

Det finns ingen klinisk erfarenhet av takrolimus med förlängd frisättning hos lung-, pankreas- eller tarmtransplanterade patienter, men takrolimus med omedelbar frisättning har använts till lungtransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,10-0,15 mg/kg/dygn, till 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.

Terapeutisk läkemedelsövervakning

Dosen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient med stöd av kontroller av dalvärden för takrolimus i helblod.

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunanalyser för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk ska ske med försiktighet och med kännedom om de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunanalyser. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för takrolimus depotkapslar och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning.

Dalvärdena för takrolimus i blodet ska övervakas under perioden efter transplantationen. Dalvärdena för takrolimus ska bestämmas cirka 24 timmar efter den senaste Dailiport-dosen, strax före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena rekommenderas under de första två veckorna efter transplantationen, följt av regelbundna kontroller under underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blodet ska också monitoreras noggrant efter överföring från takrolimus med omedelbar frisättning till Dailiport, vid dosjusteringar, ändringar i den immunsuppressiva regimen eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5) Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet ska baseras på det kliniska behovet. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan eftersträvat steady state uppnås efter dosjustering av Dailiport.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärdena för takrolimus i blodet ligger under 20 ng/ml. Patientens kliniska tillstånd måste beaktas när

nivåerna i helblod tolkas. I klinisk praxis har dalvärdena i helblod legat inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantationen. Vid den efterföljande underhållsbehandlingen har koncentrationerna i blodet vanligen legat 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 blodet.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom takrolimus farmakokinetik inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2) är dosjustering inte nödvändig, men på grund av takrolimus potentiellt nefrotoxiska effekt rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinproduktionen).

Etniska skillnader

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

Kön

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

Äldre

I nuläget tyder inget på att dosjustering är nödvändig för äldre personer.

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

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

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

Hos patienter som inte kan inta läkemedel oralt direkt efter transplantationen kan takrolimusbehandling inledas 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 eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra makrolider.

Allergi mot jordnötter eller soja.

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning, har observerats. 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. Patienterna bör stå kvar på behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande dagliga doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen ska bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

För profylax mot transplantatavstötning hos vuxna hjärttransplantationspatienter finns det ännu inte några kliniska data för takrolimus som depotberedning.

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

När substanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, ska takrolimushalten i blodet övervakas för att möjliggöra dosjustering av takrolimus så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter ska 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 ökade blodkoncentrationer av takrolimus och risk för takrolimustoxicitet (se avsnitt 4.5).

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

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

Vissa kombinationer av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan öka risken för sådana effekter (se avsnitt 4.5).

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

Gastrointestinal sjukdom

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

Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré rekommenderas extra

uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, rapporterade som kardiomyopater, har observerats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med takrolimus med omedelbar frisättning och kan även uppträda med Dailiport. Flertalet fall har varit reversibla och förekommit när dalvärdena för takrolimus i blodet legat 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 ska högriskpatienter som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantationen (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantationen). Om förändringar uppstår ska reduktion av Dailiportdosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas.

Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *torsades de pointes*. Försiktighet ska iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med personlig anamnes eller familjeanamnes på 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 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 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 ska därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Dailiport inleds. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå i månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Liksom för andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt 4.8)

Liksom för andra immunsuppressiva läkemedel ska 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.

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. 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 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, förändrat psykiskt status, epileptiska anfall och synstörningar, ska radiologisk undersökning utföras (t.ex. MR). 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 immunosuppression. 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.

Ren erythrocyt aplasi

Fall av ren erythrocyt aplasi (pure red cell aplasia, PRCA), har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA rapporterades hos samtliga patienter.

Särskilda populationer

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).

Pediatrik population

Dailiport rekommenderas inte till barn under 18 år på grund av begränsade data om säkerhet och/eller effekt.

Hjälpämnen

Dailiport innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist och glukos-galaktosmalabsorption.

Dailiport 0,5 mg hårda depotkapslar

Dailiport innehåller para-orange (E110), allurarött AC (E129) och tartrazin (E102), vilka kan ge allergiska reaktioner.

Dailiport 1 mg hårda depotkapslar

Dailiport innehåller para-orange (E110) och allurarött AC (E129), vilka kan ge allergiska reaktioner.

Dailiport 2 mg hårda depotkapslar

Dailiport innehåller para-orange (E110), allurarött AC (E129) och tartrazin (E102), vilka kan ge allergiska reaktioner.

Dailiport 3 mg hårda depotkapslar

Dailiport innehåller para-orange (E110) och allurarött AC (E129), vilka kan ge allergiska reaktioner.

Dailiport 5 mg hårda depotkapslar

Dailiport innehåller para-orange (E110) och allurarött AC (E129), vilka kan ge allergiska reaktioner.

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 nyttan av att använda Dailiport.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också belägg för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av substanser som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska koncentrationen av takrolimus i blodet.

Det rekommenderas starkt att koncentrationen av takrolimus i blodet, liksom QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, övervakas noga när substanser som har potential att påverka CYP3A4-metabolismen eller på annat sätt kan påverka koncentrationen av takrolimus i blodet används samtidigt, och att takrolimusbehandlingen avbryts eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimuskoncentrationen i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka takrolimuskoncentrationen i blodet:

Kraftiga interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol och isavukonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) och HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen av ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, vid användning med och utan dasabuvir), den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och tyrosinkinashämmarna nilotinib och imatinib. Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter. Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Svagare interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylestradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimusmetabolismen *in vitro*:

bromokriptin, dapsone, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice har rapporterats öka mängden takrolimus i blodet och ska därför undvikas. Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-metabolismen av takrolimus och därigenom öka koncentrationerna av takrolimus i helblod.

Andra interaktioner som kan leda till ökad takrolimuskoncentration i blodet

Takrolimus har en omfattande bindning till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha en hög affinitet till plasmaproteiner ska övervägas (t.ex. NSAID, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Andra möjliga interaktioner som kan öka systemexponeringen för takrolimus är prokinetiska medel (såsom metoklopramid och cisaprid), cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

CYP3A4-inducerare som kan leda till minskad takrolimuskoncentration i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska takrolimuskoncentrationen i blodet:

Kraftiga interaktioner har observerats med rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*), vilket kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats med fenobarbital. Underhållsdoser av kortikosteroider har visats

minska blodnivåerna av takrolimus.

Högdoserat prednisolon eller metylprednisolon som administreras för behandling av akut avstötning har potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

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

Halveringstiden för ciklosporin förlängs när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus tas 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 fenytoinkoncentrationen i blodet.

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. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statiner i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurexperimentella data har visat att takrolimus kan tänkas minska clearance och öka halveringstiden 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*.

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan förstärka dessa effekter (t.ex. aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, kotrimoxazol, NSAID, ganciklovir och aciklovir).

Förstärkt nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen tillsammans med takrolimus.

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, ska högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar över placenta. Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadlig påverkan på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. 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 övervakning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (<37 veckor) (incidens: 66 av 123 födsel, dvs. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidens: 8 av 111 nyfödda, dvs. 7,2 %), som emellertid normaliseras spontant.

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 det nyfödda barnet inte kan uteslutas ska kvinnor inte amma när de får Dailiport.

Fertilitet

En negativ effekt av takrolimus på handjurens 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 av takrolimus effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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.

Förteckning över biverkningar

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 (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer) hos patienter som

behandlas med takrolimus. Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

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

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

Immunsystemet

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

| Biverkningar | | |
|---------------------------------|---------------------|---|
| Organsystem | Frekvens | Biverkningar |
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga | Anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala värden vid analys av röda blodkroppar, leukocytos |
| | Mindre vanliga | Koagulationsrubbningar, pancytopeni, neutropeni, onormala värden på koagulations- och blödningsstest. trombotisk trombocytopen purpura |
| | Sällsynta | Trombotisk trombocytopen purpura, trombotisk hypoprotrombinemi, trombotisk mikroangiopati. |
| | Ingen känd frekvens | Erytroblastopeni, agranulocytos, hemolytisk anemi |
| 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 |
| Psykiska störningar | 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 | Nervsjukdomar, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga |
| | Mindre vanliga | Encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelser, förlamning och pares, amnesi |
| | Sällsynta | Hypertoni |
| | Mycket sällsynta | Myasteni |
| Ögon | Vanliga | Ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi |
| | Mindre vanliga | Katarakt |
| | Sällsynta | Blindhet |
| | Ikke känd frekvens | Optisk neuropati |
| Öron och balansorgan | Vanliga | Tinnitus |
| | Mindre vanliga | Hypoakusi |
| | Sällsynta | Neurosensorisk dövhet |
| | Mycket sällsynta | Nedsatt hörsel |
| Hjärtat | Vanliga | Ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi |
| | Mindre vanliga | Hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopier, kammarhypertrofi, hjärklappning |
| | Sällsynta | Perikardiell utgjutning |
| | Mycket sällsynta | <i>Torsades de pointes</i> |
| Blodkärl | Mycket vanliga | Hypertoni |
| | Vanliga | Tromboemboliska och ischemiska tillstånd, vaskulär hypotoni, blödning, perifera blodkärlssjukdomar |
| | Mindre vanliga | Djup ventrombos i armar och ben, chock, infarkt |
| Andningsvägar, bröstorg och medias tinum | Vanliga | Sjukdomar i lungparenkym, dyspné, vätskeutgjutning i lungsäcken, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer |
| | Mindre vanliga | Andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma |
| | Sällsynta | Andnödssyndrom |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Diarré, illamående |

| | | |
|--|------------------|---|
| | Vanliga | Gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärter, 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, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken |
| | Sällsynta | Pseudocystor i pankreas, subileus |
| Lever och gallvägar | Vanliga | Gallgångssjukdomar, 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 |
| Njur- och urinvägar | Mycket vanliga | Nedsatt njurfunktion |
| | Vanliga | Njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurtubuli, onormala värden i urinanalyser, oliguri, symtom från 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 av kroppstemperaturen |
| | Mindre vanliga | Influensaliknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multiorgansvikt, tryck över bröstet, temperaturintolerans |
| | Sällsynta | Fall, sår, trånghet i bröstet törst |
| | Mycket sällsynta | Ökad fettvävnad |

| | | |
|--|------------------|---|
| Undersökningar | Mycket vanliga | Onormala leverfunktionsvärden |
| | Vanliga | Ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning |
| | Mindre vanliga | Ökat blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls, viktninskning, ökat laktaktdehydrogenas i blodet |
| | Mycket sällsynta | Onormalt ekokardiogram, QT-förlängning 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 associerade med detta 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 godkänns. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtomen har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt blodurea och serumkreatinin samt ökade ALAT-nivåer. Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering ska gängse understödjande åtgärder vidtas och symtomatisk 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 viss typ av cytokingener.

Farmakodynamisk effekt

Takrolimus är en mycket potent immunsuppressiv substans och har visat sig ha effekt både *in vitro* och *in vivo*.

Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter som är huvudsakligen ansvariga för 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.

Klinisk effekt och säkerhet

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus en gång dagligen

Levertransplantation

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

Njurtransplantation

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

Effekten och säkerheten för takrolimus med förlängd frisättning, ciklosporin och takrolimus med omedelbar frisättning, alla i kombination med antikroppsinduktion med basilimax, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 patienter som njurtransplanterades 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 förlängd frisättning (N=214), 15,1 % i gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning (N=212) och 17,0 % i ciklosporingruppen (N=212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (takrolimus med förlängd frisättning-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för takrolimus med förlängd 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. Patientöverlevnaden vid 12 månader var 98,6 % för takrolimus med förlängd frisättning, 95,7 % för takrolimus med omedelbar frisättning och 97,6 % för ciklosporin. I armen med takrolimus med förlängd frisättning dog 3 patienter (alla män), i armen som fick takrolimus med omedelbar frisättning dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporinarmen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för takrolimus med förlängd 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 hjärtransplantation. Effektergebnaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

I en interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie med takrolimus med omedelbar frisättning redovisades 110 patienter som genomgick randomisering 1:1 till att få antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus inleddes 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 avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, bronchiolitis obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %) rapporterades inom det första året efter transplantation. 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 inleddes 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 de eftersträvade dalvärdena 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 avstötningensfrekvensen per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimusgruppen (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) behövde överföras till takrolimus än takrolimusbehandlade patienter behövde överföras 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 ciklosporingruppen. Takrolimus inleddes 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 de eftersträvade dalvärdena på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimusgruppen mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningreaktioner 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 studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolitis

obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

En multicenterstudie med takrolimus med omedelbar frisättning har utförts på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation och randomiserades till takrolimus (n=103) eller ciklosporin (n=102). Den initiala orala takrolimusdosen enligt protokollet var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till de eftersträvade dalvärdena 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 för 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 den initiala orala dosen av 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, benmärgssupport, tillägg av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvade dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast utförd strålning av allogent transplanterat, anses ha bidragit till förbättrade resultat över tid för denna indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas i hela magtarmkanalen. Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt. Dailiport är en depotberedning av takrolimus som ger en förlängd oral absorptionsprofil med en genomsnittlig tid 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 förlängd frisättning var lägre när det gavs efter en måltid. Både hastighet och absorptionsgrad för takrolimus med förlängd frisättning minskar när det tas tillsammans med föda.

Absorption av takrolimus är inte beroende av gallflödet och därför kan behandling med Dailiport inledas peroralt.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state för takrolimus med förlängd 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, vilket leder till en kvot för distributionen i helblod/plasma på cirka 20:1. Takrolimus binds i hög grad (>98,8 %) till plasmaproteiner och då främst till serumalbumin och surt α -1-glykoprotein.

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1 300 l (friska försökspersoner). Motsvarande data baserat på helblod

var i genomsnitt 47,6 l.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseras också i betydande grad 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 låga koncentrationer. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten av takrolimus.

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska försökspersoner var genomsnittligt totalclearance 2,25 l/timme, beräknat 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. 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 den genomsnittliga halveringstiden i helblod ca 43 timmar.

Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i feces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och feces, 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/bolusinjektion med en dos på 0,1 till 1,0 mg/kg har QTc-förlängning observeras hos några djurarter. De högsta koncentrationerna i blod vid dessa doser låg över 150 ng/ml, vilket är mer än 6 gånger högre än de genomsnittliga koncentrationer som observerats med takrolimus med förlängd frisättning i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kanin och var begränsad till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råttor sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födselar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt. En negativ effekt av takrolimus på handjurens 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

Dailiport 0,5 mg
Brilliantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin
Tartrazin (E102)

Dailiport 1 mg
Brilliantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin

Dailiport 2 mg
Brilliantblått FCF
(E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin
Tartrazin (E102)

Dailiport 3 mg
Brilliantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin

Dailiport 5 mg
Brilliantblått FCF (E133)
Allurarött AC (E129)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Gelatin
Erytrosin (E127)

Tryckbläck

Shellack
Allurarött AC aluminiumlack (E129)
Brilliantblått FCF aluminiumlack
(E133) Para-orange FCF
aluminiumlack (E110) Propylenglykol
(E1520)
Sojaleciti
n
Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibel 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 (aluminiumpåse). Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumblister förpackat i aluminiumpåse med torkmedel.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 kapslar i blister och 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 kapslar i perforerade endosblister.

Antal kapslar per aluminiumpåse:

30 kapslar i 1 påse

50 kapslar i 1 påse

60 kapslar i 2 påsar (2x30 kapslar)

100 kapslar i 2 påsar (2x50 kapslar)

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: 36290

1 mg: 36291

2 mg: 36292

3 mg: 36293

5 mg: 36294

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.10.2019