1. LEGEMIDLETS NAVN

Dailiport 0,5 mg depotkapsler, harde.
Dailiport 1 mg depotkapsler, harde.
Dailiport 2 mg depotkapsler, harde.
Dailiport 3 mg depotkapsler, harde.
Dailiport 5 mg depotkapsler, harde.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel inneholder 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Dailiport 0,5 mg depotkapsler, harde
Hver kapsel inneholder 51 mg laktosemonohydrat.
Hver kapsel inneholder 5,4 mikrogram paraoransje FCF (E110).
Hver kapsel inneholder 0,4 mikrogram allurarød AC (E129).
Hver kapsel inneholder 3,4 mikrogram tartrazin (E102)

Hver depotkapsel inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Dailiport 1 mg depotkapsler, harde
Hver kapsel inneholder 102 mg laktosemonohydrat.
Hver kapsel inneholder 7,4 mikrogram paraoransje FCF (E110).
Hver kapsel inneholder 0,6 mikrogram allurarød AC (E129).

Hver depotkapsel inneholder 2 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Dailiport 2 mg depotkapsler, harde
Hver kapsel inneholder 204 mg laktosemonohydrat.
Hver kapsel inneholder 9,3 mikrogram paraoransje FCF (E110).
Hver kapsel inneholder 0,8 mikrogram allurarød AC (E129).
Hver kapsel inneholder 17,4 mikrogram tartrazin (E102).

Hver depotkapsel inneholder 3 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Dailiport 3 mg depotkapsler, harde
Hver kapsel inneholder 306 mg laktosemonohydrat.
Hver kapsel inneholder 51,9 mikrogram paraoransje FCF (E110).
Hver kapsel inneholder 1,0 mikrogram allurarød AC (E129).

Hver depotkapsel inneholder 5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Dailiport 5 mg depotkapsler, harde
Hver kapsel inneholder 510 mg laktosemonohydrat.
Hver kapsel inneholder 18,6 mikrogram paraoransje FCF (E110).
Hver kapsel inneholder 1,5 mikrogram allurarød AC (E129).

Trykkfargen som er brukt til å merke kapselen, inneholder spormengder av:
- allurarød AC aluminiumlakk (E129) (14 vekt% av den totale sammensetningen av trykkfargen);
- paraoransje FCF aluminiumlakk (E110) (3 vekt% av den totale sammensetningen av trykkfargen);
- lecitin (soya) (0,99 vekt% av den totale sammensetningen av trykkfargen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

0,5 mg kapsler:
Gelatinkapsel størrelse 5 med lysebrun bunn og lysegul topp, med "0,5 mg" trykket i svart, som inneholder hvitt til gulhvitt pulver eller komprimeret pulver (lengde 10,7 – 11,5 mm).

1 mg kapsler:
Gelatinkapsel størrelse 4 med lysebrun bunn og hvit topp, med "1 mg" trykket i svart, som inneholder hvitt til gulhvitt pulver eller komprimeret pulver (lengde 14,0 – 14,6 mm).

2 mg kaplser:
Gelatinkapsel størrelse 3 med lysebrun bunn og mørkegrønn topp, med "2 mg" trykket i svart, som inneholder hvitt til gulhvitt pulver eller komprimeret pulver (lengde 15,6 – 16,2 mm).

3 mg kaplser:
Gelatinkapsel størrelse 2 med lysebrun bunn og lyst oransje topp, med "3 mg" trykket i svart, som inneholder hvitt til gulhvitt pulver eller komprimeret pulver (lengde 17,7 – 18,3 mm).

5 mg kapsler:
Gelatinkapsel størrelse 0 med lysebrun bunn og rosa topp, med "5 mg" trykket i svart, som inneholder hvitt til gulhvitt pulver eller komprimeret pulver (lengde 21,4 – 22,0 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft.

Behandling av allograft-avstøting ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dailiport er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Behandling med Dailiport

krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Kun leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter kan forskrive, og gjøre endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling for dette legemidlet..

Ulike orale takrolimusformuleringer skal ikke skiftes ut uten klinisk overvåkning. Veksling mellom ulike orale takrolimusformuleringer med ulike frisettingsegenskaper er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering for takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime skal foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter eventuell overgang til alternativ formulering skal terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering for takrolimus opprettholdes.

Dosering
Anbefalte startdoser som er oppgitt nedenfor, er kun veiledende. Dailiport administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den første fasen etter operasjonen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Dailiport bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av overvåking av blodkonsentrasjonen (se nedenfor under ”Overvåking av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon”). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Hos pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyre- og levertransplantasjon, var AUC0-24 for takrolimus på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere for depotpreparat av takrolimus enn for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering målt ved bunnkonsentrasjonen, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter med begge formuleringer. For å sikre adekvat eksponering av legemidlet i perioden like etter transplantasjonen, anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i de to første ukene etter transplantasjonen ved behandling med Dailiport. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Dailiport til steady state er oppnådd.

For å hemme transplantatavstøting må immunsuppresjonen opprettholdes, og det kan derfor ikke settes en grense for varigheten av peroral behandling.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat
Behandling med Dailiport bør starte med en dose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosen av Dailiport reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Dailiport som monoterapi. Endring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat
Behandling med Dailiport bør starte med en dose på 0,10–0,20 mg/kg/døgn gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte 12–18 timer etter avsluttet kirurgi. Dosen av Dailiport reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Dailiport som monoterapi. Endring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang fra takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting til Dailiport
Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting to ganger daglig og som skal overføres til behandling med Dailiport én gang daglig, bør få en total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Dailiport bør administreres om morgenen.

Hos stabile pasienter som overføres fra takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting (to ganger daglig) til depotpreparat av takrolimus (én gang daglig) med en total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg), var systemisk eksponering for takrolimus (AUC_{0-24}) ca. 10 % lavere for depotpreparatet enn for preparatet med umiddelbar frisetting. Forholdet mellom bunnkonsentrasjonen (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus er det samme for depotpreparat og for preparat med umiddelbar frisetting. Ved overgang fra takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting til Dailiport bør bunnkonsentrasjonen av takrolimus måles før og innen to uker etter overgangen. Etter overgangen bør bunnkonsentrasjonen overvåkes, og dosejusteringer gjøres ved behov for å opprettholde den samme systemiske eksponeringen. Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus
Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med Dailiport bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet samt pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograft-avstøting
Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til håndtering av avstøtingsepisoder. Ved tegn på toksisitet som f.eks. kjente bivirkninger (se pkt. 4.8), kan det være nødvendig å redusere dosen av Dailiport.

Behandling av allograft-avstøting etter nyre- eller levertransplantasjon
Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Dailiport som gis én gang daglig, bør behandlingen starte med den perorale startdosen som er anbefalt for profylakse mot avstøting av transplantat ved henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

Behandling av allograft-avstøting etter hjertetransplantasjon
Hos voksne som går over til Dailiport, bør det gis en peroral startdose på 0,15 mg/kg/døgn én gang daglig, om morgenen.

Behandling av allograft-avstøting etter transplantasjon av andre allograft
Det finnes ingen klinisk erfaring med depotpreparat av takrolimus hos lunge-, pankreas- eller tarmtransplanterte pasienter. Takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral startdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral startdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral startdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Overvåking av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon
Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen finnes det en rekke immunologiske analyser for måling av takrolimuskonsentrasjonen i fullblod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med

individuelle verdier målt i klinisk praksis, bør gjøres med forsiktighet og med kunnskap om analysemetodene. I klinisk praksis overvåkes nå fullblodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjonen (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus er lik for depotkapsler av takrolimus og takrolimuskapsler med umiddelbar frisetting.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør overvåkes i perioden etter transplantasjonen. Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør måles ca. 24 timer etter at dosen med Dailiport er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjonen, etterfulgt av regelmessig måling under vedlikeholdsbehandling. Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør også overvåkes nøye etter overgang fra takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting til Dailiport, etter dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i fullblod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Dailiport til ønsket "steady state" er oppnådd.

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 ng/ml. Pasientens kliniske tilstand må tas i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjonen. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonen i fullblod generelt ligget i området 5–20 ng/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 ng/ml hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjonen. Under vedlikeholdsbehandlingen har konsentrasjonen vanligvis vært i området 5–15 ng/ml hos lever-, nyre-, og hjertetransplanterte pasienter.

Spesielle pasientpopulasjoner
Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon
De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Etnisitet
Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere dose av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjon.

Kjønn
Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjon.

Eldre
Det er ingen holdepunkter for at dosen bør justeres hos eldre personer.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Dailiport hos barn yngre enn 18 år, er foreløpig ikke fastslått.

Det finnes tilgjengelige data, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte
Dailiport er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Dailiport tas én gang daglig, om morgenen.

Dailiport depotkapslerbør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasientene bør informeres om at tørkemidlet ikke skal svelges. Kapslene bør svelges ***hele*** sammen med væske (helst vann). Dailiport bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid, for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2). En glemt morgendose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbelt dose neste morgen.

Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjonen, kan behandling med takrolimus igangsettes intravenøst med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den tilsvarende indikasjonen. Det finnes derfor i.v. formuleringer av takrolimus.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, soya, peanøtter eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor andre makrolider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er observert feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller ikke overvåket overgang mellom formuleringer med umiddelbar frisetting og depotformuleringer av takrolimus. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime skal foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Tacrolimus depotkapsler er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

Kliniske data for voksne pasienter er hittil ikke tilgjengelige for depotformulering av takrolimus ved behandling av allograft-avstøting som er resistent mot andre immunsuppressive legemidler.

Kliniske data er hittil ikke tilgjengelige for depotformulering av takrolimus ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av hjerteallograft.

I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk status, synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner. Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonpotensial (se pkt. 4.5) – spesielt sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosen justeres slik at den samme eksponeringen for takrolimus opprettholdes.

P-glykoprotein
Forsiktighet bør utvises når takrolimus gis sammen med legemidler som hemmer P-glykoprotein, ettersom

en økning i takrolimuskonsentrasjonen kan forekomme. Takrolimuskonsentrasjonen i fullblod og den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. En justering av takrolimusdosen kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Dailiport på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert terapeutisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Visse kombinasjoner av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter, kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksinering, og vaksinering under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale sykdommer
Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og adekvat behandling skal derfor vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden blodkonsentrasjonen av takrolimus kan endres betydelig ved diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved diaré.

Hjertesykdommer
Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopatier, er observert hos pasienter som er behandlet med takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting og kan også oppstå ved bruk av Dailiport. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet var mye høyere enn anbefalt maksimumsnivå. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene, er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødem. Følgelig bør høyrisikopasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG, både før og etter transplantasjonen (f.eks. ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander, bør reduksjon av dosen med Dailiport eller bytte til annen immunsuppressiv behandling vurderes.

Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes.* Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmi eller elektrolyttforstyrrelser. Det bør også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indusere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se punkt. 4.5).

Lymfoproliferative sykdommer og maligniteter
Det er rapportert at pasienter som var behandlet med takrolimus, utviklet Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, som samtidig behandling med antilymfocytt-antistoffer (f.eks. basiliksimab, daklizumab) øker risikoen for

EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus-kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandling med Dailiport startes. Under behandlingen anbefales nøye overvåking ved hjelp av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne hudendringer, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner
Pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert Dailiport, har økt risiko for å få infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoinfeksjoner) slik som CMV-infeksjon, BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter har også økt risiko for å få infeksjoner med viral hepatitt (for eksempel reaktivering av hepatitt B og C og de novo-infeksjon, i tillegg til hepatitt E, som kan bli kronisk). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander inkludert transplantatavstøtning. Legen bør vurdere dette som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med forverret lever- eller nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Forebyggning og behandling skal være i overensstemmelse med gjeldende kliniske retningslinjer.

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
Det er rapportert at pasienter behandlet med takrolimus utviklet posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienten bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene friskner fullstendig til etter gjennomføring av passende tiltak.

Øyesykdommer
Øyesykdommer, som noen ganger utvikler seg til synstap, er rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. I noen tilfeller er det rapportert om bedring etter bytte til alternativ immunsuppresjon. Pasienter bør anbefales å rapportere om endringer i synsskarphet, endringer i fargesyn, tåkesyn eller synsfeltfeil, og i slike tilfeller er det anbefalt med en rask evaluering med en henvisning til øyelege ved behov.

Erytroaplasi
Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) er rapportert hos pasienter som er behandlet med takrolimus. Alle pasienter hadde risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler assosiert med PRCA.

Nefrotoksisitet
Takrolimus kan føre til nedsatt nyrefunksjon hos pasienter etter transplantasjon. Akutt nedsatt nyrefunksjon kan ved manglende intervensjon utvikle seg til kronisk nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye, da dosen av takrolimus kanskje må reduseres. Risikoen for nefrotoksisitet kan øke når takrolimus administreres samtidig med legemidler som er forbundet med nefrotoksisitet (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av takrolimus sammen med legemidler kjent for å ha nefrotoksiske effekter bør unngås. Når samtidig administrering ikke kan unngås, bør bunnkonsentrasjon av takrolimus i blodet og nyrefunksjonen overvåkes nøye og en dosereduksjon vurderes hvis det oppstår

nefrotoksisitet.

Spesielle pasientpopulasjoner
Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosejustering kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se punkt 4.2).

Pediatrisk populasjon
Dailiport anbefales ikke til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

Hjelpestoffer

0,5 mg og 2 mg kaplser
Dailiport inneholder laktose, nitro-fargestoffer og natrium.
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder paraoransje FCF (E110), allurarød AC (E129) og tartrazin (E102) som kan forårsake allergiske reaksjoner.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver hard depotkapsel, og er så godt som "natriumfritt".

1 mg, 3 mg og 5 mg kaplser
Dailiport inneholder laktose, nitro-fargestoffer og natrium.
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder paraoransje FCF (E110) og allurarød AC (E129) som kan forårsake allergiske reaksjoner.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver hard depotkapsel, og er så godt som "natriumfritt".

Trykkfargen som er brukt til å merke Dailiport kapsler, inneholder soyalecitin. Hos pasienter som er overfølsomme for peanøtter eller soya, bør risikoen og graden av overfølsomhet vurderes mot nytten ved å bruke Dailiport.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisering via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent for å hemme eller indusere CYP3A4, kan påvirke metaboliseringen av takrolimus og derved øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å nøye overvåke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (ved EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger dersom det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metaboliseringen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og å avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet
Det er vist klinisk at følgende forbindelser øker konsentrasjonen av takrolimus i blodet:
Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol og isavukonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir,

nelfinavir, sakinavir), HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinasjonen av ombitasvir og paritaprevir med ritonavir når det brukes med eller uten dasabuvir) eller det antivirale midlet letermovir mot cytomegalovirus (CMV), den farmakokinetiske forsterkeren kobicistat, og tyrosinkinasehemmerene nilotinib og imatinib. Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter. Farmakokinetikkstudier har indikert at økt blodkonsentrasjon hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metaboliseringen. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera.*

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacetyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås. Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisering av takrolimus og derved øke fullblodkonsentrasjonen av takrolimus.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet
Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre virkestoffer med høy affinitet til plasmaproteiner, bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).
Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus, omfatter prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

Cannabidiol (P-gp-hemmer)
Det er rapportert om økt takrolimuskonsentrasjon i blod ved samtidig bruk av takrolimus og cannabidiol. Dette kan skyldes hemming av intestinal P-glykoprotein, som fører til økt biotilgjengelighet av takrolimus.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og cannabidiol, med nøye overvåking av bivirkninger. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og juster takrolimusdosen dersom nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-induktorer som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet
Det er vist klinisk at følgende forbindelser reduserer konsentrasjonen av takrolimus i blodet:
Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin, prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner, har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.
Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensial til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Samtidig administrasjon av takrolimus med metamizol, som er en induser av metabolisering av enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4 kan forårsake en reduksjon i plasmakonsentrasjon av takrolimus med potensiell reduksjon i klinisk effekt. Det er derfor anbefalt å utvise forsiktighet når metamizol og takrolimus administreres samtidig. Klinisk respons og/eller legemiddelnivå må overvåkes etter behov.

Svake CYP3A4-induktorer: flukloksacillin

Den samtidige administreringen kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting [se pkt. 4.4]. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og øk takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.

Effekt av takrolimus på metaboliseringen av andre legemidler
Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP3A4, kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset kunnskap om interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden til pentobarbital og antipyrin.

Mykofenolsyre
Det skal utvises forsiktighet når det byttes kombinasjonsbehandling fra ciklosporin, som påvirker enterohepatisk resirkulering av mykofenolsyre, til takrolimus, som ikke har denne effekten. Dette er fordi det kan føre til endringer i eksponeringen av mykofenolsyre. Legemidler som påvirker den enterohepatiske syklusen til mykofenolsyre, kan potensielt redusere plasmanivået og effekten av mykofenolsyre. Terapeutisk legemiddelovervåking av mykofenolsyre kan være hensiktmessig når det byttes fra ciklosporin til takrolimus eller omvendt.

Andre interaksjoner som fører til klinisk skadelige effekter
Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter, kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.
Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og andre legemidler som øker serumkalium, slik som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), da trimetoprim er kjent for å fungere som et kaliumsparende diuretika tilsvarende amilorid. Det anbefales å overvåke serumkalium nøye.

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksinering, og vaksinering under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Data viser at takrolimus går over i placenta hos mennesker. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for uønskede effekter på forløpet og utfallet av svangerskapet ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Det er imidlertid rapportert tilfeller av spontanabort. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis nytten rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %. Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres svangerskapsalder («gestational age»). Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant.

Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som ga toksisitet hos mordyret (se pkt. 5.3).

Amming
Data viser at takrolimus skilles ut i morsmelk hos mennesker. Skadelige effekter på det nyfødte barnet kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de får behandling med Dailiport.

Fertilitet
Ved bruk av takrolimus ble det observert en negativ effekt på hannrotters fertilitet i form av redusert antall spermier og redusert spermiemotilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende takrolimus' påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000, ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer
Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling, ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoinfeksjoner). Forløpet av pågående infeksjoner kan forverres. Både generaliserte og lokale infeksjoner kan forekomme.

Tilfeller av CMV- infeksjon, BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive

midler, inkludert takrolimus.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster
Pasienter som får immunsuppressiv behandling, har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter, er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Forstyrrelser i immunsystemet
Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Bivirkninger		
Organklassesystem	**Frekvens**	**Bivirkning**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose
	Mindre vanlige	Koagulopatier, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
	Sjeldne	Trombotisk trombocytopenisk purpura, Hypoprotrombinemi, trombotisk mikroangiopati
	Ikke kjent	Erytroaplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi
Endokrine sykdommer	Sjeldne	Hirsutisme
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Svært vanlige	Diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
	Vanlige	Metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
	Mindre vanlige	Dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Insomni
	Vanlige	Forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning/stemningslidelser, mareritt
	Mindre vanlige	Psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, tremor
	Vanlige	Lidelser i nervesystemet, anfall (kramper), forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
	Mindre vanlige	Encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
	Sjeldne	Hypertoni
	Svært sjeldne	Myasteni
Øyesykdommer	Vanlige	Øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
	Mindre vanlige	Katarakt
	Sjeldne	Blindhet
	Ikke kjent	Optisk nevropati
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus
	Mindre vanlige	Hypoakusis
	Sjeldne	Nervedøvhet
	Svært sjeldne	Svekket hørsel
Hjertesykdommer	Vanlige	Iskemisk hjertesykdom, takykardi
	Mindre vanlige	Hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopatier, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
	Sjeldne	Perikardeffusjon
	Svært sjeldne	*Torsades de Pointes*
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon
	Vanlige	Tromboemboliske og iskemiske hendelser, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer karsykdom
	Mindre vanlige	Dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleuraeffusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon
	Mindre vanlige	Respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma
	Sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom (ARDS)
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme
	Vanlige	Gastrointestinale tegn og symptomer, oppkast, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointenstinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, konstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, oppblåsthet og utspilt buk, løs avføring
	Mindre vanlige	Akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming
	Sjeldne	Pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus
	Sjeldne	Venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier
	Svært sjeldne	Leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, pruritus, alopesi, akne, økt svetting
	Mindre vanlige	Dermatitt, fotosensitivitet
	Sjeldne	Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
	Svært sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi, ryggsmerter, muskelspasmer, smerter i ekstremiteter
	Mindre vanlige	Leddsykdommer
	Sjeldne	Redusert bevegelighet
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon
	Vanlige	Nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør
	Mindre vanlige	Hemolytisk-uremisk syndrom, anuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Dysmenoré og livmorblødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Febersykdommer, smerter og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrret oppfatning av kroppstemperatur
	Mindre vanlige	Influensalignende sykdom, anspenthet, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse
	Sjeldne	Fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørste
	Svært sjeldne	Økt mengde fettvev
	Ikke kjent	Febril nøytropeni

Undersøkelser	Svært vanlige	Unormale leverfunksjonsverdier
	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning
	Mindre vanlige	Økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet
	Svært sjeldne	Avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Det er observert feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller uovervåket overgang mellom formuleringer med umiddelbar frisetting og depotformuleringer av takrolimus. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert (forekomst kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Smerter i ekstremitetene har blitt beskrevet i flere publiserte kasusrapporter som del av kalsineurinhemmerindusert smertesyndrom (CIPS). Dette viser seg typisk som bilateral og symmetrisk, alvorlig, oppadstigende smerte i underekstremitetene og kan være forbundet med supraterapeutiske verdier av takrolimus. Syndromet kan respondere på reduksjon av takrolimusdosen. I noen tilfeller har det vært nødvendig å bytte til alternativ immunsuppresjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Det er rapportert flere tilfeller av utilsiktet overdosering ved bruk av takrolimus, og symptomene omfatter tremor, hodepine, kvalme og oppkast, infeksjoner, urtikaria, letargi og økte blodverdier av ureanitrogen, serumkreatinin og alaninaminotransferase (ALAT). Det finnes ingen spesifikk antidot mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

På bakgrunn av den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høy plasmakonsentrasjon har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksisk konsentrasjon. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04A D02

Virkningsmekanisme

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolprotein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-cellene og hindrer derved transkripsjon av et avgrenset sett av cytokingener.

Farmakodynamiske effekter

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ-interferon) og ekspresjon av interleukin-2-reseptoren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra kliniske studier der takrolimus ble administrert én gang daglig

Levertransplantasjon
Sikkerhet og effekt av depotpreparat av takrolimus og takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting, begge brukt i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 471 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* levertransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon, var 32,6 % i gruppen på depotpreparat av takrolimus (n = 237) og 29,3 % i gruppen på takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting(n = 234). Forskjellen mellom behandlingene (depotpreparat – umiddelbar frisetting) var 3,3 % (95 % konfidensintervall [-5,7 %, 12,3 %]). Pasientoverlevelsen ved 12 måneder var 89,2 % for depotpreparat av takrolimus og 90,8 % for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting. I gruppen på depotpreparat av takrolimus døde 25 pasienter (14 kvinner, 11 menn), mens det i gruppen på takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting døde 24 pasienter (5 kvinner, 19 menn). Transplantatoverlevelsen ved 12 måneder var 85,3 % for depotpreparat av takrolimus og 85,6 % for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting.

Nyretransplantasjon
Sikkerhet og effekt av depotpreparat av takrolimus og takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting, begge brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 667 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon, var 18,6 % i gruppen på depotpreparat av takrolimus (n = 331) og 14,9 % i gruppen på takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting (n = 336). Forskjellen mellom behandlingene (depotpreparat – umiddelbar frisetting) var 3,8 % (95 % konfidensintervall [-2,1 %, 9,6 %]). Pasientoverlevelsen ved 12 måneder var 96,9 % for depotpreparat av takrolimus og 97,5 % for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting. I gruppen på depotpreparat av takrolimus døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn), mens det i gruppen på takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting døde 8 pasienter (3 kvinner, 5 menn). Transplantatoverlevelsen ved 12 måneder var 91,5 % for depotpreparat av takrolimus og 92,8 % for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting.

Sikkerhet og effekt av takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting, ciklosporin og depotpreparat av takrolimus, alt brukt i kombinasjon med basiliksimab antistoffinduksjon, MMF og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 638 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomsten av uteblitt effekt etter 12 måneder (definert som død, avstøting av transplantat, akutt avstøting bekreftet ved biopsi eller pasienter som ikke kunne følges opp (”lost to follow up”)), var 14,0 % i gruppen på depotpreparat av takrolimus (n = 214), 15,1 % i gruppen på takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting (n = 212) og 17,0 % i ciklosporingruppen (n = 212). Forskjellen mellom behandlingene var -3,0 % (depotpreparat av takrolimus – ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) for depotpreparat av takrolimus kontra ciklosporin og - 1,9 % (takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting – ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-8,9 %, 5,2 %)) for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting kontra ciklosporin. Pasientoverlevelsen ved 12 måneder var 98,6 % for depotpreparat av takrolimus, 95,7 % for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting og 97,6 % for ciklosporin. I gruppen på depotpreparat av takrolimus døde 3 pasienter (alle var menn), i gruppen på takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i ciklosporin-gruppen døde 6 pasienter (3 kvinner, 3 menn). Transplantatoverlevelsen ved 12 måneder var 96,7 % for depotpreparat av takrolimus, 92,9 % for takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting og 95,7 % for ciklosporin.

Klinisk effekt og sikkerhet av takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting to ganger daglig ved primær organtransplantasjon
I prospektive studier ble takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting gitt peroralt, undersøkt som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for takrolimuspreparat med

umiddelbar frisetting gitt peroralt i disse publiserte studiene, var lik den som er rapportert i de store studiene der takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effektresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon
Interimanalysen fra en nylig gjennomført multisenterstudie med takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting administrert peroralt, tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtingsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøting, bronkiolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen (2,86 % mot 8,57 %). Pasientoverlevelsen ved 1 år var 80,8 % i takrolimus-gruppen og 83 % i ciklosporin-gruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus kontra 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 ng/ml. Pasientoverlevelsen ved 1 år var 83 % i takrolimus-gruppen og 71 % i ciklosporin-gruppen. Pasientoverlevelsen ved 2 år var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtingsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimus-gruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporin-gruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimus-gruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporin-gruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus-gruppen og 24 pasienter til ciklosporin-gruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 ng/ml. Pasientoverlevelsen ved 1 år var 73,1 % i takrolimus-gruppen mot 79,2 % i ciklosporin-gruppen. Fravær av akutt avstøting var høyere i takrolimus-gruppen ved 6 måneder (57,7 % mot 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % mot 33,3 %). De tre studiene viste like overlevelsesrater. Forekomst av akutt avstøting var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i én av studiene ble det rapportert signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon
En multisenterstudie med peroralt administrert takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting, omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre og som ble randomisert til takrolimus ($n = 103$) eller ciklosporin ($n = 102$). Peroral startdose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 ng/ml innen dag 5 og 5–10 ng/ml etter måned 6. Pankreasoverlevelsen etter 1 år var signifikant høyere med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelsen av nyretransplantatet var den samme i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon
Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert takrolimuspreparat med umiddelbar frisetting som primærbehandling etter tarmtransplantasjon, viste at beregnet

overlevelsesrate for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var peroral startdose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapninger, som f.eks. metoder for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere startdose av takrolimus med ønsket bunnkonsentrasjon på 10–15 ng/ml, og ganske nylig bestråling av allogent transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Dailiport er en depotformulering av takrolimus som resulterer i en forlenget peroral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon i blodet (C_{max}) på ca. 2 timer (t_{max}).

Absorpsjonen varierer og gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med en depotformulering av takrolimus) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6 %–43 %). Den perorale biotilgjengeligheten av depotformulering av takrolimus ble redusert ved administrering etter et måltid. Både hastigheten og graden av absorpsjon av en depotformulering av takrolimus ble redusert ved administrering sammen med mat.

Gallegjennomstrømningen påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Dailiport kan derfor startes peroralt.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjon i fullblod ved steady state for depotpreparat av takrolimus. Overvåking av bunnkonsentrasjon i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon
Hos mennesker kan distribusjonen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.
I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i et distribusjonsforhold mellom fullblods- og plasmakonsentrasjon på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og α-1-surt glykoprotein.

Takrolimus har en omfattende distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved steady state basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske personer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Biotransformasjon
Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450 (CYP)3A4. Takrolimus metaboliseres i betydelig grad også i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av metabolittene er vist å ha en lignende immunsuppressiv aktivitet *in vitro* som takrolimus. De andre metabolittene har svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede og i lav konsentrasjon. Metabolittene bidrar derfor ikke til den farmakologiske virkningen til takrolimus.

Eliminasjon
Takrolimus har lav clearance. Hos friske forsøkspersoner var gjennomsnittlig total kroppsclearance estimert fra fullblodkonsentrasjon, 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertetransplantasjon, er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time.

Faktorer som lav hematokrit og lavt proteinnivå, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearance-verdiene som er observert etter en transplantasjon.
Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske forsøkspersoner var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod ca. 43 timer.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ^{14}C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Ca. 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Uendret takrolimus ble påvist i en mengde på under 1 % i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med rotter og bavianer ble hovedsakelig nyrer og pankreas påvirket. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoksiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.
Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i en dose på 0,1 til 1,0 mg/kg, er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 ng/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med depotpreparat av takrolimus ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter og kaniner ved doser som ga signifikant toksisitet hos mordyret. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunndyrene, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst. Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanndyrene, i form av redusert spermantall og -bevegelighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold
Etylcellulose
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskall
0,5 mg og 2 mg kapsler
Briljantblå FCF (E133)
Allurarød AC (E129)
Titandioksid (E171)
Paraoransje FCF (E110)
Gelatin
Tartrazin (E102)

1 mg og 3 mg kapsler
Briljantblå FCF (E133)
Allurarød AC (E129)
Titandioksid (E171)
Paraoransje FCF (E110)
Gelatin

5 mg kapsler
Briljantblå FCF (E133)
Allurarød AC (E129)
Titandioksid (E171)
Paraoransje FCF (E110)
Gelatin
Erytrosin (E127)

Trykkfarge
Skjellakk
Allurrød AC aluminiumlakk (E129)
Briljantblå FCF aluminiumlakk (E133)
Paraoransje FCF aluminiumlakk (E110)
Propylenglykol (E1520)
Lecitin (soya)
Simetikon

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke forlikelig med PVC. Slanger, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning eller administrering av en suspensjon av takrolimus kapsler, må ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter åpning av posen: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen (aluminiumpose) for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PVDC // aluminium som er pakket i en aluminiumspose sammen med tørkemiddel.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 (2x30) og 100 (2x50) harde depotkapsler i blisterpakning og 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) og 100x1 (2x50) harde depotkapsler i perforerte enhetsdose-blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg: 18-12405
1 mg: 18-12406
2 mg: 18-12407
3 mg: 18-12408
5 mg: 18-12409

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for markedsføringstillatelse: 19. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

14.07.2022