

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dailiport 0,5 mg hörð forðahylki

Dailiport 1 mg hörð forðahylki

Dailiport 2 mg hörð forðahylki

Dailiport 3 mg hörð forðahylki

Dailiport 5 mg hörð forðahylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart forðahylki inniheldur 0,5 mg af takrólímusi (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Dailiport 0,5 mg hörð forðahylki

Hvert hart forðahylki inniheldur 51 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hvert hart forðahylki inniheldur 5,4 míkrógrömm af sólsetursgulu FCF (E 110).

Hvert hart forðahylki inniheldur 0,4 míkrógrömm af allúrarauðu AC (E 129).

Hvert hart forðahylki inniheldur 3,4 míkrógrömm af tartrasíni (E 102).

Hvert hart forðahylki inniheldur 1 mg af takrólímusi (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Dailiport 1 mg hörð forðahylki

Hvert hart forðahylki inniheldur 102 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hvert hart forðahylki inniheldur 7,4 míkrógrömm af sólsetursgulu FCF (E 110).

Hvert hart forðahylki inniheldur 0,6 míkrógrömm af allúrarauðu AC (E 129).

Hvert hart forðahylki inniheldur 2 mg af takrólímusi (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Dailiport 2 mg hörð forðahylki

Hvert hart forðahylki inniheldur 204 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hvert hart forðahylki inniheldur 9,3 míkrógrömm af sólsetursgulu FCF (E 110).

Hvert hart forðahylki inniheldur 0,8 míkrógrömm af allúrarauðu AC (E 129).

Hvert hart forðahylki inniheldur 17,4 míkrógrömm af tartrasíni (E 102).

Hvert hart forðahylki inniheldur 3 mg af takrólímusi (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Dailiport 3 mg hörð forðahylki

Hvert hart forðahylki inniheldur 306 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hvert hart forðahylki inniheldur 51,9 míkrógrömm af sólsetursgulu FCF (E 110).

Hvert hart forðahylki inniheldur 1,0 míkrógramm af allúrarauðu AC (E 129).

Hvert hart forðahylki inniheldur 5 mg af takrólímusi (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Dailiport 5 mg hörð forðahylki

Hvert hart forðahylki inniheldur 510 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hvert hart forðahylki inniheldur 18,6 míkrógrömm af sólsetursgulu FCF (E 110).

Hvert hart forðahylki inniheldur 1,5 míkrógrömm af allúrarauðu AC (E 129).

Prentblekið sem notað er til þess að merkja hylkið inniheldur snefilmagn af:

- allúrarautt AC Aluminium Lake (E 129) (14% w/v af heildarsamsetningu prentbleks),
- sólseturgult FCF Aluminium Lake (E 110) (3% w/v af heildarsamsetningu prentbleks),
- lesitín (soja) (0,99 % w/v af heildarsamsetningu prentbleks).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart forðahylki.

0,5 mg hylki:

Gelatínhylki af stærð 5 með ljósbrúnum bol og ljósgulu hylkisloki, áprentað með „0,5 mg“ í svörtu, inniheldur hvítt til gulleitt duft eða samþjappað duft (lengd 10,7 – 11,5 mm).

1 mg hylki:

Gelatínhylki af stærð 4 með ljósbrúnum bol og hvítu hylkisloki, áprentað með „1 mg“ í svörtu, inniheldur hvítt til gulleitt duft eða samþjappað duft (lengd 14,0 – 14,6 mm).

2 mg hylki:

Gelatínhylki af stærð 3 með ljósbrúnum bol og dökkgrænu hylkisloki, áprentað með „2 mg“ í svörtu, inniheldur hvítt til gulleitt duft eða samþjappað duft (lengd 15,6 – 16,2 mm).

3 mg hylki:

Gelatínhylki af stærð 2 með ljósbrúnum bol og ljósaappelsínugulu hylkisloki, áprentað með „3 mg“ í svörtu, inniheldur hvítt til gulleitt duft eða samþjappað duft (lengd 17,7 – 18,3 mm).

5 mg hylki:

Gelatínhylki af stærð 0 með ljósbrúnum bol og bleiku hylkisloki, áprentað með „5 mg“ í svörtu, inniheldur hvítt til gulleitt duft eða samþjappað duft (lengd 21,4 – 22,0 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn líffærahöfnun við ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum nýrna- og lifrabegum.

Meðferð gegn höfnun eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki svara meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Dailiport er lyfjaform með takrólímus til inntöku einu sinni á sólarhring. Meðferð með Dailiport krefst nákvæms eftirlits af hálfu starfsfólks með viðeigandi þekkingu og búnað. Aðeins lækna með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og meðferð líffæraþega skulu ávísa þessu lyfi og gera breytingar á ónæmisbælandi meðferð.

Ekki á að skipta yfir í önnur lyfjaform með takrólímus til inntöku án klíníks eftirlits. Hættulegt er skipta yfir í önnur lyfjaform með takrólímus til inntöku með mismunandi losunareiginleika af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Það getur leitt til höfnunar ígrædds líffæris eða aukinnar tíðni aukaverkana, meðal annars of lítillar eða of mikillar ónæmisbælingar vegna klíníks mikilvægs munar á altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus af viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta lyfjaformi eða meðferð nema undir nánu eftirliti

sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Eftir að skipt hefur verið yfir á hvaða annað lyfjaform sem er, verður að fylgjast náið með meðferðinni og aðlaga skammta til að tryggja að altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus sé viðhaldið.

Skammtar

Ráðlagðir upphafsskammtar, sem tilteknir eru hér fyrir neðan, eru eingöngu ætlaðir til leiðbeiningar. Dailiport er venjulega gefið samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum fljótlega eftir aðgerð (initial post-operative period). Skammtur getur verið mismunandi eftir því hvaða meðferðaráætlun er valin til ónæmisbælingar. Skammta Dailiport skal aðallega byggja á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með aðstoð blóðþéttimælinga (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lyfjameðferð“). Ef klínísk einkenni höfnunar eru greinileg ætti að íhuga breytingu á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Hjá nýrna- og lifrarþegum sem voru að gangast í fyrsta sinn undir ígræðslu (*de novo*) var AUC_{0-24} fyrir takrólímus vegna takrólímus forðalyfs á 1. degi 30% lægra en vegna samsvarandi skammta af skjótvirku takrólímus hjá sjúklingum eftir nýrnaígræðslu, en 50% lægra hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu. Á 4. degi er altæk (systemic) útsetning, mæld sem lágbéttni, svipuð fyrir bæði lyfjaformin hjá bæði nýrna- og lifrarþegum. Mælt er með nákvæmu og tíðu eftirliti með lágbéttni takrólímus á fyrstu tveimur vikum eftir ígræðslu við notkun Dailiport, til að tryggja nægilega útsetningu fyrir lyfinu strax eftir ígræðslu (immediate post-transplant period). Þar sem takrólímus er efni með litla úthreinsun getur skammtaaðlögun Dailiport tekið nokkra daga, áður en jafnvægi er náð.

Til að bæla höfnun við ígræðslu þarf að viðhalda ónæmisbælingu, þar af leiðandi er ekki hægt að setja nein mörk á lengd meðferðar með inntöku.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra

Meðferð með Dailiport skal hefja með 0,20-0,30 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur.

Skammtar Dailiport eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð sem byggir á Dailiport einu sér. Breytt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar

Meðferð með Dailiport skal hefja með 0,10-0,20 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf um það bil 12-18 klst. eftir að aðgerð lýkur. Skammtar Dailiport eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð með Dailiport einu sér. Bætt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Skripti úr notkun skjótvirks takrólímus í Dailiport

Hjá ósamgena líffæraþegum, sem hafa tekið skjótvirkt takrólímus tvisvar sinnum á sólarhring og þurfa að skipta yfir í Dailiport sem tekið er einu sinni á sólarhring, skulu skiptin byggja á 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringsskömmtum. Dailiport á að gefa að morgni.

Hjá stöðugum sjúklingum sem skiptu úr skjótvirku takrólímus lyfjaformi (tvisvar sinnum á sólarhring) í Dailiport (einu sinni á sólarhring) á grundvelli 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringsskammta, var altæk (systemic) útsetning fyrir takrólímus (AUC_{0-24}) um 10% minni fyrir takrólímus með forðaverkun en skjótvirkt takrólímus. Sambandið milli lágbéttni takrólímus (C_{24}) og altæktrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað fyrir takrólímus með forðaverkun og fyrir skjótvirkt takrólímus. Þegar skipt er úr skjótvirku takrólímus í Dailiport á að mæla lágbéttni takrólímus áður en skiptin fara fram og innan tveggja vikna eftir skiptin. Eftir skiptin á að mæla lágbéttni takrólímus og aðlaga skammta ef nauðsynlegt er, til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið. Breyta skal skömmtum til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið.

Skipti úr ciklósporíni í takrólímus

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar eru látnir skipta úr meðferð er byggir á ciklósporíni í meðferð er byggir á takrólímus (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki er mælt með samsettri lyfjagjöf ciklósporíns og takrólímus. Hefja skal meðferð með Dailiport að undangengnu mati á þéttni ciklósporíns í blóði og klínísku ástandi sjúklings. Fresta skal lyfjagjöf ef um er að ræða háa þéttni ciklósporíns í blóði. Almennu hefur meðferð með takrólímus verið hafin 12–24 klst. eftir að meðferð með ciklósporíni er hætt. Fylgjast skal áfram með þéttni ciklósporíns í blóði eftir skiptin, þar sem úthreinsun ciklósporíns gæti orðið fyrir áhrifum.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris

Stækkun skammta takrólímus, stuðningsmeðferð með barksterum og stuttum meðferðarlötum með ein/fjölstofnamótefnum hefur verið beitt við meðferð höfnunareinkenna. Komi fram merki um eiturvekun, t.d. miklar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), getur þurft að minnka skammt Dailiport.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarígræðslu

Við skipti úr öðru ónæmisbælandi lyfi í Dailiport, sem tekið er einu sinni á sólarhring, skal hefja meðferð með ráðlögðum upphafsskammti til inntöku, annars vegar við nýrnaígræðslu og hins vegar við lifrarígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð við höfnun.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir hjartaígræðslu

Hjá fullorðnum sjúklingum, sem skipta yfir Dailiport, skal gefa upphafsskammt til inntöku, 0,15 mg/kg/sólarhring einu sinni á sólarhring, að morgni.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir aðrar ósamgena líffæraígræðslur

Enda þótt engin klínísk reynsla sé af notkun takrólímus lyfjaforms með forðaverkun hjá sjúklingum eftir lungna-, bris- og garnaígræðslu hefur skjótvirkt takrólímus verið notað í 0,10 til 0,15 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku hjá sjúklingum eftir lungnaígræðslu, hjá sjúklingum eftir brisígræðslu í 0,2 mg/kg/sólarhring upphafsskammti og eftir garnaígræðslu í 0,3 mg/kg/sólarhring upphafsskammti.

Eftirlit með lyfjameðferð

Skömmun skal fyrst og fremst byggð á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með aðstoð mælinga á lágbéttni takrólímus í heilblóði.

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmun eru nokkur ónæmispróf fánleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttinigildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum. Samband milli lágbéttni (C_{24}) takrólímus og altækrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað milli takrólímus forðahylkja og skjótvirkra takrólímus hylkja.

Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í blóði á tímabilinu eftir ígræðsluna. Ákvarða skal lágbéttni takrólímus um það bil 24 klst. eftir inntöku Dailiport, rétt fyrir næsta skammt. Ráðlagt er að gera tíðar mælingar á lágbéttni á fyrstu tveimur vikunum eftir ígræðslu og síðan með reglulegu millibili meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Einnig á að fylgjast náið með lágbéttni takrólímus í blóði eftir skipti úr skjótvirku takrólímus í Dailiport, breytingar á skömmum, breytingar á ónæmisbælandi meðferð og samhliða gjöf lyfja sem geta breytt þéttni takrólímus í heilblóði (sjá kafla 4.5). Tíðni blóðþéttnimælinga skal byggja á klínískri þörf. Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun geta liðið nokkrir dagar áður en því jafnvægi, sem stefnt er að í meðferð með Dailiport, er náð.

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til að árangur geti náðst við meðferð meirihluta sjúklinga ef lágbéttni takrólímus í blóði er haldið undir 20 ng/ml. Nauðsynlegt er að hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins við mat á þéttni í heilblóði. Í klínískri meðferð hefur lágbéttni í heilblóði almennt verið á bilinu 5–20 ng/ml hjá lifrarþegum og 10–20 ng/ml hjá nýrna- og hjartaþegum stuttu eftir aðgerð.

Meðan á viðhaldsmeðferð stendur hefur þéttni í blóði almennt verið á bilinu 5–15 ng/ml hjá lifrar-, nýrna- og hjartapegum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, til að halda lágbéttni takrólímus í blóði innan ráðlagðra viðmiðunarmarka.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem lyfjahvörf takrólímus eru ekki háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er skammtaaðlögun óþörf. Hins vegar er nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt (þ.m.t. reglulegar mælingar á þéttni kreatíníns í sermi, útreikningur á kreatínínúthreinsun og eftirlit með þvagútskilnaði) vegna þess að takrólímus getur haft eiturverkun á nýru.

Kynstofn

Samanborið við menn af hvítum kynstofni, geta menn af svörtum kynstofni þurft stærri skammta af takrólímus til að ná svipaðri lágbéttni.

Kyn

Engar vísbendingar eru um að karlar og konur þurfi mismunandi skammta til að ná svipaðri lágbéttni.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir nú sem stendur sem benda til að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Dailiport hjá börnum yngri en 18 ára.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi, en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta.

Lyfjagjöf

Dailiport er takrólímus lyfjaform til inntöku einu sinni á sólarhring. Ráðlagt er að gefa sólarhringsskammtinn af Dailiport til inntöku einu sinni á sólarhring, að morgni.

Dailiport hörð forðahylki skal taka strax og þau hafa verið tekin úr þynnunni. Benda skal sjúklingum á að gleypa ekki þurrkefnið. Hylkin á að gleypa í **heilum lagi** með vökva (helst vatni). Dailiport á almennt að gefa á fastandi maga eða að minnsta kosti 1 klst. fyrir eða 2 til 3 klst. eftir máltíð, til að ná hámarksfrásogi (sjá kafla 5.2). Morgunskammt, sem gleymst hefur, á að taka eins fljótt og hægt er sama dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt næsta morgun.

Hjá sjúklingum, sem ekki geta tekið inn lyf strax eftir aðgerð, er hægt að hefja meðferð með takrólímus í bláæð með skammti sem er um 1/5 af ráðlögðum skammti til inntöku fyrir viðkomandi ábendingu. Þess vegna eru fáanleg takrólímus lyfjaform til gjafar í bláæð.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, sojabaunum, jarðhnetum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form eða forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Þetta hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnunar ígrædds líffæris eða annarra aukaverkana sem geta verið afleiðing af of lítilli eða of mikilli útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á

viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta um lyfjaform eða meðferðaráætlun nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ekki er mælt með notkun takrólímus harðra forðahylkja hjá börnum yngri en 18 ára vegna takmarkaðra gagna um öryggi og/eða verkun.

Klínískar upplýsingar eru enn ekki fyrirbyggjandi um takrólímus á lyfjaformi með forðaverkun, varðandi meðferð við höfnun, eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru ónæmir fyrir annarri ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Klínískar upplýsingar eru ekki enn fyrirbyggjandi um takrólímus á lyfjaformi með forðaverkun, varðandi fyrirbyggjandi meðferð við höfnun eftir ígræðslu hjá fullorðnum hjartaþegum sem fara í ósamgena ígræðslu.

Fyrst eftir ígræðsluna skal fylgjast reglulega með eftirtöldum breytum: blóðþrýstingi, hjartalínuriti, ástandi tauga og sjónar, fastandi blóðsykri, söltum (einkum kalíum), prófum á starfsemi lifrar og nýrna, breytum í blóði, storkugildum og plasmapróteingildum. Ef klínískt marktækar breytingar koma fram skal íhuga breytingar á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Lyf sem geta mögulega milliverkað

Aðeins skal gefa CYP3A4 hemla/-virkja samhliða takrólímusi að höfðu samráði við sérfræðing í líffæraígræðslum vegna hugsanlegra milliverkana við lyf sem leiða til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnun eða eiturverkun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar

Samhliða notkun CYP3A4 hemla getur hækkað gildi takrólímus í blóði, sem gæti leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar og lenging QT-bils. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. rítónavír, cóbísístat, ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, telítrómýsín, klarítrómýsín eða jósamýsín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði, og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti, þ.m.t. QT-bili og klínísku ástandi sjúklingsins. Skammta þarf að aðlaga einstaklingsbundið. Hugsanlega þarf að minnka skammta strax í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 hemlum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé undir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

CYP3A4 virkjar

Samhliða notkun með CYP3A4 virkjum getur lækkað gildi takrólímus í blóði og hugsanlega aukið hættuna á höfnun ígræðis. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með virkni ígræðis (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé yfir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

P-glykóprótein

Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamla P-glykópróteini vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku

ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf

Varast skal notkun náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) og annarra náttúrulyfja samhliða notkun Dailiport, vegna hættu á milliverkunum sem leiða annaðhvort til þess að blóðþéttni takrólímus lækkar og klínísk áhrif takrólímus minnka eða blóðþéttni takrólímus hækkar og hætta verður á eiturverkunum af völdum takrólímus (sjá kafla 4.5).

Aðrar milliverkanir

Varast skal samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa notað ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun takrólímus og ákveðinna lyfja sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru eða taugar getur aukið hættuna á þessum áhrifum (sjá kafla 4.5).

Bólusetningar

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Sjúkdómar í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus. Þar sem rof í meltingarvegi er læknisfræðilega þýðingarmikil aukaverkun sem getur orðið lífshættuleg eða leitt til alvarlegs ástands, skal tafarlaust íhuga viðeigandi meðferð þegar grunur um einkenni slíks vaknar.

Þar sem blóðgildi takrólímus geta breyst marktækt við niðurgang er mælt með viðbótarmælingum á þéttni takrólímus á meðan sjúklingur er með niðurgang.

Hjartasjúkdómar

Þykkun slegils (ventricular hypertrophy) eða þykkun í sleglaskilum (septum hypertrophy), sem tilkynnt var um sem hjartavöðvakvilla, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum á meðferð með skjótvirku takrólímus lyfjaformi og geta einnig komið fram við notkun Dailiport. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágþéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klíníska ástandi voru fyrirbyggjandi hjartasjúkdómur, notkun barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi, sýkingar, vökvauppsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum sem eru í mikilli hættu og fá verulega ónæmisbælingu, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9-12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga minnkun skammta af Dailiport eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi.

Takrólímus getur lengt QT-bilið og getur valdið „Torsades de Pointes“. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þ.m.t. sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, hjartabilun, hægláttartruflanir og óeðlileg gildi blóðsalta. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt eða áunnið heilkenni langs QT-bils eða sjúklingum sem eru á lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bils, ójafnvægi á blóðsöltum eða auka útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.5).

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun, sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV), hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímus (sjá kafla 4.8). Samsetningar með ónæmisbælandi lyfjum, svo sem and-eitilfrumumótefnum (antilymphocytic antibodies) (t.d. basiliximab, daclizumab), sem gefin eru samhliða auka hættu á kvillum vegna EBV-tengdrar eitilfrumnafjölgunar. Tilkynnt hefur verið um að EBV-veiruhjúpsmótefnavakaneikvæðir (VCA-negative) sjúklingar séu í

aukinni hættu á að fá kvilla vegna eítílfrumnafjölgunar. Því skal ganga úr skugga um EBV-VCA í sermi hjá þessum sjúklingahópi áður en meðferð með Dailiport er hafin. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að fylgjast náið með EBV-PCR. Jákvætt EBV-PCR getur haldist í marga mánuði og það er í sjálfu sér ekki vísbending um sjúkdóm með fjölgun eítílfrumna eða eitlaæxli.

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur ónæmisbælandi lyf skal útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi takmörkuð með hlífðarfátnaði og sólarvörn með háum sólvarnarstuðli vegna hugsanlegrar hættu á illkynja húðbreytingum.

Sýkingar þar með talið tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Dailiport, eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdyra) svo sem cýtómegalóveirusýkingu, BK veirutengdan nýrnasjúkdóm (nephropathy) og JC veirutengda ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Einnig eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá veirusýkingar í lifur (t.d. endurvirkjun lifrabólgu B og C og nýtilkomna sýkingu auk lifrabólgu E, sem getur orðið langvinn). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands þ.m.t. höfnun græðlings sem lækna ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi lifrar- eða nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi. Forvörn og meðferð skal vera í samræmi við viðeigandi klínískar leiðbeiningar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímusi hefur verið greint frá afturkræftu aftara heilakvillaheilkenni. Ef sjúklingar sem taka takrólímusi fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu (t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímusi til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Augnvandamál

Greint hefur verið frá augnvandamálum sem geta farið vaxandi og leitt til sjónmissis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímusi. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem verkunin gekk til baka þegar skipt var í annað ónæmisbælandi lyf. Ráðleggja á sjúklingum að greina frá breytingum á sjónskerpu, breytingu á litasjón, þokusýn eða göllum á sjónsviði og í þeim tilvikum á að meta sjúklinginn tafarlaust og vísa til augnlæknis ef við á.

Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS) og blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

Hafa skal í huga að um segaöræðakvilla (TMA) gæti verið að ræða, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni (HUS), sem í sumum tilfellum getur leitt til nýrnabilunar eða verið banvænn, hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með takrólímusi samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Samhliðagjöf takrólímusi með mTOR hemlum (t.d. sírolímusi, everolímusi) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun).

Rauðkornskímfrumnafæð (Pure Red Cell Aplasia (PRCA))

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímusi. Allir sjúklingarnir greindu frá áhættuþáttum fyrir PRCA eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, undirliggjandi sjúkdómi eða samhliða notkun lyfja sem tengjast PRCA.

Eiturverkanir á nýru

Takrólímus getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum eftir ígræðslu. Bráð nýrnaskerðing án virks inngríps getur ágerst og orðið að langvinnri nýrnaskerðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem minnka gæti þurft skammta takrólímus. Hættan á eiturverkunum á nýru kann að aukast þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem tengjast eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast náið með lággildum takrólímus í blóði og nýrnastarfsemi og íhuga að minnka skammta ef eiturverkanir verða á nýru.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni og sjúklingum í aukinni hættu á ónæmi (t.d. endurtekin ígræðsla, vísbindingar um hvarfgjörn mótefni (PRA, panel reactive antibodies).

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

0,5 mg og 2 mg hylki

Dailiport inniheldur laktósa og azólitarefni sem innihalda natríum.

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Þetta lyf inniheldur azólitarefnin sólsetursgult FCF (E 110), allúrarautt AC (E 129) og tartrasín (E102) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu forðahylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

1 mg, 3 mg og 5 mg hylki

Dailiport inniheldur laktósa og azólitarefni sem innihalda natríum.

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Þetta lyf inniheldur azólitarefnin sólsetursgult FCF (E 110) og allúrarautt AC (E 129) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu forðahylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Prentblekið sem notað er til að merkja Dailiport hylkin inniheldur sojalesítín. Því skal vega kosti notkunar Dailiport á móti hættu á og alvarleika ofnæmis hjá þeim sjúklingum sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar umbrotum

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun lyfja eða náttúrulyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkad eða lækkad þéttni takrólímus í blóði. Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með slíkum lyfjum eða náttúrulyfjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og þar af leiðandi á þéttni takrólímus í blóði.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkuð þéttni takrólímus í blóði þegar það er gefið samhliða CYP3A4 hemlum sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbrotum í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, fylgjast með virkni ígræðis, QT-lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum, þ.m.t. eiturverkunum á taugar, þegar efni sem geta breytt umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 eða hafa önnur áhrif á þéttni takrólímus í blóði eru notuð samhliða og gera hlé á meðferðinni eða breyta takrólímus skömmtum eftir því sem við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á svipaðan hátt skal fylgjast náið með sjúklingum þegar takrólímus er notað samhliða fleiri efnum sem hafa áhrif á CYP3A4, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir takrólímusi geta aukist eða minnkað.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus eru talin upp hér á eftir. Dæmin um milliverkanir lyfja eru ekki ætluð sem tæmandi listi eða heildaryfirlit og því þarf að fara yfir lyfjaupplýsingar hvers og eins lyfs sem gefið er samhliða takrólímusi til að fá upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem grípa þarf til í tengslum við samhliða gjöf.

CYP3A4 hemlar sem geta hugsanlega hækkað þéttni takrólímus í blóði

Við klíniska notkun hefur komið í ljós að eftirtalin efni hækka þéttni takrólímus í blóði:

Öflugar milliverkanir hafa komið í ljós við notkun sveppalyfja svo sem ketókónazóls, flúkónazóls, ítrakónazóls, pósakónazóls, vorikónazóls og ísavúkónazóls, makrólíðasýklalyfja t.d. erytrómýcíns, telítrómýsíns, tróleandómýsíns, HIV próteasa hemla (t.d. ritónavírs, nelfinavírs, saquinavírs), HCV próteasa hemla (t.d. telaprevírs, boceprevírs og samsetningarinnar ombitasvír og paritaprevír ásamt ritónavíri með eða án dasabúvírs), eða CMV veirulyfsins letermovir, lyfjahvarfaörvans cobicistats og týrósínkínasahemlanna ídelalisíbs, cerítíníbs, nilotiníbs, crizotiníbs og imatiníbs. Við samtímis notkun þessara efna getur þurft að minnka skammta takrólímus hjá nærri öllum sjúklingum.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkan á blóðþéttni sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbroti í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Vægari milliverkanir hafa komið fram við notkun klótrímazóls, klarítrómýcíns, jósamýcíns, nífedipíns, nícardipíns, díltífazems, verapamíls, amíódaróns, danazóls, etínýlestradíóls, ómeprazóls, HCV-andveirulyfjanna elbasvír/grazóprevír og glecaprevír/píbrentasvír, nefazódons og náttúrulyfja (kínverskra) sem innihalda útdrátt úr *Schisandra sphenanthera*.

Eftirtalin efni hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus *in vitro*: brómókriptín, kortísón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mafenýtóín, mikonazol, mídazolam, nilvadipín, noretindrón, kínidín, tamoxifen, (tríacetyl) óleandómýcín, azitrómýcín.

Greint hefur verið frá því að greipaldinsafi hækki þéttni takrólímus í blóði og auki hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) (sjá kafla 4.4) og því skal forðast neyslu hans.

Lansoprazól og ciklósporín geta hugsanlega hamlað CYP3A4-miðluðu umbroti takrólímus og þar með hækkað þéttni takrólímus í heilblóði. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Forðast skal samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus (sjá kafla 4.4).

Aðrar milliverkanir sem geta hugsanlega hækkað þéttni takrólímus í blóði

Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma (t.d. bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku).

Aðrar hugsanlegar milliverkanir sem geta aukið altæka (systemic) útsetningu fyrir takrólímus eru meðal annars vegna lyfja sem hraða magatæmingu (svo sem metóclópramíðs og cisapríðs), címetidíns og magnesíum-ál-hýdroxíðs.

Kannabídíól (P-gp hemill)

Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði við samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glykópróteini í þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti takrólímus ef þörf er á (sjá kafla 4.2 og 4.4).

CYP3A4 örvar sem geta hugsanlega lækkað þéttni takrólímus í blóði

Klínískt hafa eftirtalin efni reynst lækka þéttni takrólímus í blóði:

Öflugar milliverkanir hafa komið fram við notkun rífampicíns, fenýtíóns, apalútamíðs, enzalútamíðs, mítótans, jóhannesarjurtar (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*), sem geta krafist hækkaðra takrólímus skammta hjá næstum öllum sjúklingum. Greint hefur verið frá milliverkunum, sem hafa verulega klíniska þýðingu, við notkun fenóbarbitals. Viðhaldsskammtar barkstera hafa reynst lækka þéttni takrólímus í blóði.

Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni, sem notaðir eru sem meðferð við bráðahöfnun, geta hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði.

Carbamazepín, metamízól, rífabútín, efavírenz, etravírín, nevírapín og ísóníazíd geta lækkað þéttni takrólímus.

Samhliða notkun takrólímus og metamízóls, sem er örvi á efnaskiptaensím, þar með talið CYP2B6 og CYP3A4, getur leitt til minnkunar á plasmabéttni takrólímus og hugsanlega minni klínískrar verkunar. Því er ráðlagt að gæta varúðar þegar metamízól og takrólímus eru notuð á sama tíma. Hafa skal eftirlit með klínískri svörun og/eða lyfjapéttni eftir því sem við á.

Caspófungín getur lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis. Orsök milliverkunar er óþekkt. Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náið með virkni ígræðis.

Meðferð með veirulyfi með beina verkun (DAA) getur haft áhrif á lyfjahvörf takrólímus með breytingum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur, sem tengist úthreinsun lifrabólguveira. Lækkun blóðgilda takrólímus getur komið fyrir. Hins vegar getur CYP3A4-hömlunargeta sumra veirulyfja með beina verkun unnið gegn þessum áhrifum eða leitt til hækkunar á gildum takrólímus í blóði. Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur til að tryggja áframhaldandi öryggi og verkun.

Veikir CYP3A4-virkjar – flúcloxacillín

Samhliða notkun getur lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis (sjá kafla 4.4). Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.5). Fylgist náið með virkni ígræðis.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

Takrólímus er þekktur CYP3A4 hemill; lyfjahvörf lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 geta því orðið fyrir áhrifum við samhliða notkun takrólímus.

Helmingunartími ciklósporíns lengist við samhliða notkun takrólímus. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Af þessum ástæðum er samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus ekki ráðlögð og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa fengið ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtíóns í blóði.

Þar sem takrólímus getur dregið úr úthreinsun getnaðarvarnarlyfja er innihalda hormón og leitt til aukinnar útsetningar fyrir hormónum, skal gæta sérstakrar varúðar við val á getnaðarvörn.

Takmörkuð þekking er fyrir hendi um milliverkanir milli takrólímus og statína. Klínískar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf statína séu að mestu óbreytt við notkun samhliða takrólímus.

Í dýratilraunum hefur verið sýnt fram á að takrólímus geti hugsanlega dregið úr úthreinsun og lengt helmingunartíma fentóbarbitals og antipýríns.

Mycofenólsýra

Gæta á varúðar þegar skipt er úr ciklósporíni sem truflar lifrarhringrás mycofenólsýru, í samsettri meðferð, í takrólímus sem er án þessara áhrifa þar sem þetta getur leitt til breytinga á útsetningu fyrir mycofenólsýru. Lyf sem trufla lifrarhringrás mycofenólsýru geta hugsanlega dregið úr plasmaþéttni og verkun mycofenólsýru. Fylgjast ætti með verkun mycofenólsýru þegar skipt er úr ciklósporíni í takrólímus og öfugt.

Aðrar milliverkanir sem leiða til skaðlegra áhrifa

Samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru eða taugar getur aukið þessi áhrif (t.d. amínóglýcósíð, gýrasahemlar, vankómýcín, cotrimoxazól (súlfametoxazól + trímétóprím), bólgueyðandi gigtarlyf, ganciklovír eða aciklovír, cídófóvír, foskarnet).

Aukin eituráhrif á nýru hafa komið fram við notkun amfóterícíns B og íbúprófens samhliða takrólímus. Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast með nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum og aðlaga skammt takrólímus ef þörf krefur.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun) (sjá kafla 4.4).

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst hárrí kalíumþéttni, eða aukið háa kalíumþéttni sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums og notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amílóríðs, tríamterens eða spírónólaktóns) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi eins og trímétóprím og cotrimoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím verkar eins og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amílóríð. Ráðlagt er að fylgjast náið með kalíum í sermi.

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Gögn um menn sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Takmarkaðar upplýsingar um líffæraþega benda ekki til aukinnar hættu á aukaverkunum á framgang og lok meðgöngu við meðferð með takrólímus í samanburði við önnur ónæmisbælandi lyf. Hins vegar hefur verið greint frá tilvikum fósturláts. Enn liggja ekki fyrir nein önnur faraldsfræðileg gögn sem máli skipta. Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru). Hætta er á fæðingu fyrir tímann (<37 vikur) (tíðni 66 af 123 fæðingum, þ.e. 53,7%; hins vegar sýndu gögn að meirihluti nýburanna var í eðlilegri fæðingarþyngd miðað við getnaðaraldur), sem og

blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (tíðni 8 af 111 nýburum, þ.e. 7,2%) sem hins vegar gengur sjálfkrafa til baka.

Takrólímus veldur eiturvefnum á fósturvísa og fóstur hjá rottum og kaninum, við skammta sem valda eiturvefnum hjá móður (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Gögn um menn sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á nýbura skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan þær nota Dailiport.

Frjósemi

Neikvæð áhrif takrólímus á frjósemi karldýra, þ.e. færri sæðisfrumur og minni hreyfigeta, sást hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Takrólímus getur valdið truflunum á sjón og taugakerfi. Þessi áhrif geta aukist ef takrólímus er notað samhliða áfengi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif takrólímus á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Oft er erfitt að greina aukaverkanamynstur af völdum ónæmisbælandi lyfja vegna undirliggjandi sjúkdóms og samhliða notkunar margra lyfja.

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið greint frá (koma fyrir hjá >10% sjúklinga) eru skjálfti, skert nýrnastarfsemi, blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun, sýkingar, háþrýstingur og svefnleysi.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Eins og þekkt er varðandi önnur öflug ónæmisbælandi lyf er sjúklingum sem fá takrólímus hættara við sýkingum (veiru, bakteríu, sveppa og frumdýra). Sýkingar sem fyrir eru geta versnað. Bæði almennar og staðbundnar sýkingar geta komið fyrir.

Greint hefur verið frá cýtómegalóveirusýkingu, BK veirutengdum nýrnasjúkdómi sem og JC veirutengdri ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum þar á meðal takrólímus.

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind

Sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóma. Greint hefur verið frá góðkynja og einnig illkynja æxlum, þ.m.t. EBV tengdum sjúkdómum með eitifrumnafjölgun og illkynja húðsjúkdómum, í tengslum við meðferð með takrólímus.

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá takrólímus (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir		
Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun
	Sjaldgæfar	Storkukvilli, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa, segaöræðakvilli
	Mjög sjaldgæfar	Segamyndunarblóðflagnafæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próþrombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)
	Tíðni ekki þekkt	Rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahrap, rauðalosblóðleysi, daufkyrningafæð með hita
Innkirtlar	Mjög sjaldgæfar	Ofhæring
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Sykursýki, blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun
	Algengar	Efnaskiptablóðsýring, önnur frávik í saltbúskap, blóðnatríumlækkun, ofvökvun (fluid overload), aukning á þvagsýru í blóði, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði, blóðfituhækkun, hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfosfatlækkun
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
	Algengar	Rugl og vistarfíring, þunglyndi, kvíðaeinkenni, ofskynjanir, geðtruflanir, geðlægð, skaptruflanir, martröð
Taugakerfi	Mjög sjaldgæfar	Geðrof (psychotic disorder)
	Algengar	Höfuðverkur, skjálfti
	Sjaldgæfar	Sjúkdómar í taugakerfi, krampar, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skyntruflanir, skriftruflanir
	Mjög sjaldgæfar	Heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilablóðfall, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi
Augu	Algengar	Ofstæling (hypertonia)
	Sjaldgæfar	Vöðvaslen
	Mjög sjaldgæfar	Afturkræft aftara heilakvillahaileikenni
	Tíðni ekki þekkt	
Eyru og völundarhús	Algengar	Augnkvilli, þokusýn, ljósfælni
	Sjaldgæfar	Drer
	Mjög sjaldgæfar	Blinda
	Tíðni ekki þekkt	Sjóntaugarkvilli
Eyru og völundarhús	Algengar	Suð fyrir eyrum
	Sjaldgæfar	Væg heyrnaskerðing (hypoacusis)
	Mjög sjaldgæfar	Skyntaugaheyrnaleyfi
	Koma örsjaldan fyrir	Heyrnarskerðing

Hjarta	Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Blóðþurrðarsjúkdómur í kransæðum, hraðtaktur Hjartabilun, takttruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegilstakttruflanir, hjartavöðvasjúkdómar, þykkun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot Vökvasöfnun í gollurshúsi <i>Torsades de Pointes</i>
Æðar	Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar	Háþrýstingur Segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar Segamyndun í djúpbláæðum útlíma, lost, fleygdrep
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Sjúkdómar í lungnavef (parenchymal lung disorders), mæði, vökvi í brjóstholi (pleural effusion), hósti, kokbólga, nefstífla og bólga Öndunarbílun, öndunarfærakvillar, astmi Brátt andnauðarheilkenni
Meltingarfæri	Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Niðurgangur, ógleði Einkenni frá meltingarvegi, uppköst, verkir í meltingarvegi og kvið, bólgusjúkdómar í meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, sáramyndun eða rof í meltingarvegi, skinuholsvökvi, munnbólga og sáramyndun, hægðatregða, einkenni um meltingartruflanir, vindgangur, uppþemba og þan, linar hægðir Bráð og langvarandi brisbólga, garnalömun, bakflæðissjúkdómur, skert magatæming Sýndarblaðra í brisi, væg garnalömun (subileus)
Lifur og gall	Algengar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Gallgangakvillar, skemmdir á lifrarfrumum og lifrabólga, gallteppa og gula Lifrarsjúkdómur vegna bláæðastíflu, segamyndun í lifrarlagæð Lifrabílun
Húð og undirhúð	Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Útbrot, kláði, skalli, þrymlabólur, aukin svitamyndun Húðbólga, ljósnæmi Eitrunardrep í húðþekju (Lyells heilkenni) Stevens-Johnson heilkenni
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Liðverkir, bakverkur, vöðvakrampi, verkir í útlímum Sjúkdómar í liðum Minnkun hreyfanleika
Nýru og þvaggfæri	Mjög algengar Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Skert nýrnastarfsemi Nýrnabilun, bráð nýrnabilun, nýrnasjúkdómar vegna eitrunar, drep í nýrnápíplum, þvaggfærakvillar, þvaggþurrð, einkenni frá blöðru og þvagrás Rauðalos-þvageitrunarheilkenni, alger þvaggþurrð Nýrnasjúkdómar, blæðandi blöðrubólga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Tíðaverkir og blæðingar frá legi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, þjúgur, truflun á líkamshitaskynjun
	Sjaldgæfar	Inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, bilun í mörgum líffærum, þyngsli fyrir brjósti, hitaóþol
	Mjög sjaldgæfar	Byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti
	Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt	Aukning á fituvef Daufkyrningafæð með hita
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
	Algengar	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning
	Sjaldgæfar	Hækkun á amýlasa í blóði, óeðlileg hjartalínurit, niðurstöður mælinga á hjartslætti og púls óeðlilegar, þyngdartap, aukning á laktat dehydrogenasa í blóði
Koma örsjaldan fyrir	Óeðlilegar niðurstöður hjartaómskoðunar, lenging QT-bils á hjartalínuriti	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form og forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Nokkur tilfelli líffærahöfnunar hafa átt sér stað í tengslum við það (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá verk í útlimum í nokkrum birtum tilvikaskýrslum sem hluta af verkjaheilkenni af völdum kalsíneurín hemla (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Þetta lýsir sér yfirleitt sem tvíhliða og samhverfur, verulegur, verkur í neðri útlimum sem leiðir upp á við og gæti tengst hærri skammti en meðferðarskammti af takrólímusi. Þetta heilkenni gæti svarað minnkun skammts af takrólímusi. Í sumum tilvikum var nauðsynlegt að skipta í annað ónæmisbælandi lyf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun er takmörkuð. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem ofskömmun átti sér stað fyrir slysi; einkenni hafa verið m.a. skjálfti, höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfgi og hækkun á þéttni köfnunarefnis úr þvagefni í blóði, kreatínins í sermi og alanín amínótransferasa. Engin sértæk mótefni gegn takrólímusi eru fánleg. Ef ofskömmun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

Vegna mikils sameindabunga, lítils vatnsleysanleika og verulegrar bindingar við rauð blóðkorn og prótein í plasma, er gert ráð fyrir að ekki sé hægt að skilja takrólímus úr blóði. Hjá einstaka sjúklingum með mjög háa þéttni í plasma hefur blóðsíun eða blóðhimnusíun (haemo-diafiltration) haft áhrif til lækkunar á þéttni er olli eituráhrifum. Ef um eitrun af völdum inntöku er að ræða gæti reynst gagnlegt að beita magaskolun og/eða aðsogsefnum (s.s. lyfjakolum), ef það er gert stuttu eftir inntöku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, kalsíneurín hemlar, ATC-flokkur: L04AD02.

Verkunarháttur

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímus vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímus fléttan binst kalsíneuríni á sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því, sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna frumuboðagena.

Lyfhrif

Takrólímus er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.

Takrólímus hindrar einkum myndun frumudrepani eitilfrumna, sem bera meginábyrgð á höfnun við ígræðslu. Takrólímus bælir virkjun T-fruma og fjölgun B-fruma sem er háð T-hjálparfrumum, sem og myndun eitilfrumuboðefna (svo sem interleukíns-2, -3, og γ -interferóns) og tjáningu interleukín-2-viðtakans.

Verkun og öryggi

Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru með takrólímus gefið einu sinni á sólarhring

Lifrarígræðsla

Samanburður á öryggi og verkun takrólímus með forðaverkun og skjótvirku takrólímus, báðum í samsettri meðferð með barksterum, var gerður hjá 471 lifrarþega sem var að gangast undir lifrarígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 32,6% hjá hópnum sem fékk takrólímus á forðalyfjaformi (N=237) og 29,3% hjá hópnum sem fékk skjótvirkt takrólímus (N=234). Munur milli meðferðanna (forðaverkun – skjót verkun) var 3,3% (95% öryggisbil [-5,7%, 12,3%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 89,2% fyrir forðalyfjaform og 90,8% fyrir skjótvirkt lyfjaform. Í takrólímus forðalyfs armi rannsóknarinnar dóu 25 sjúklingar (14 kvenkyns, 11 karlkyns) og í takrólímus skjótvirka lyfjaforms arminum dóu 24 sjúklingar (5 kvenkyns, 19 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 85,3% fyrir takrólímus forðalyf og 85,6% fyrir skjótvirkt takrólímus.

Nýrnaígræðsla

Samanburður á öryggi og verkun takrólímus forðalyfs og skjótvirku takrólímusi, báðum í samsettri meðferð með mýcófénólatmofetíli og barksterum, var gerður hjá 667 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 18,6% hjá hópnum sem fékk takrólímus með forðaverkun (N=331) og 14,9% hjá hópnum sem fékk skjótvirkt takrólímus (N=336). Munur milli meðferðanna (forðaverkun – skjót verkun) var 3,8% (95% öryggisbil [-2,1%, 9,6%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 96,9% fyrir takrólímus með forðaverkun og 97,5% fyrir skjótvirkt takrólímus með skjóta verkun. Í takrólímus forðaverkunar armi rannsóknarinnar dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns, 7 karlkyns) og í skjótvirka takrólímus arminum dóu 8 sjúklingar (3 kvenkyns, 5 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 91,5% fyrir takrólímus með forðaverkun og 92,8% fyrir skjótverkandi takrólímus.

Samanburður á öryggi og verkun skjótvirks takrólímus, ciklósporíns og takrólímus með forðaverkun, öllum í samsettri meðferð með basiliximab upphafsmótefna meðferð, mýcófénólatmofetíli og barksterum, var gerður hjá 638 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni meðferðarbrests að 12 mánuðum liðnum (skilgreinds sem andlát sjúklings, missir ígrædds líffæris, bráð höfnun staðfest með vefjasýni, eða eftirfylgni brást) var 14% í hópnum sem fékk takrólímus með forðaverkun (N=214), 15,1% í hópnum sem fékk skjótvirkt takrólímus (N=212) og 17,0% í ciklósporín hópnum (N=212). Munur milli meðferðanna (takrólímus með forðaverkun –

ciklósporín) var -3,0% (95,2% öryggisbil [-9,9%, 4,0%]) fyrir takrólímus með forðaverkun á móti ciklósporíni og -1,9% (skjótvirkt takrólímus – ciklósporín) 95,2% öryggismörk [-8,9%, 5,2%]) fyrir skjótvirkt takrólímus á móti ciklósporíni. Tólf mánaða lifun sjúklinga var 98,6% fyrir takrólímus með forðaverkun, 95,7% fyrir skjótvirkt takrólímus og 97,6% fyrir ciklósporín. Í takrólímus forðaverkunar armi rannsóknarinnar dóu 3 sjúklingar (allir karlkyns), í skjótvirka takrólímus arminum dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns, 7 karlkyns.) og í ciklósporín arminum dóu 6 sjúklingar (3 kvenkyns, 3 karlkyns.). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 96,7% fyrir takrólímus með forðaverkun, 92,9% fyrir skjótvirkt takrólímus og 95,7% fyrir ciklósporín.

Klínískt öryggi og verkun skjótvirks takrólímus gefið tvisvar á sólarhring við frumígræðslu líffæra

Í framsýnum (prospective) rannsóknum var skjótvirkt takrólímus rannsakað við frumónæmisbælingu hjá um það bil 175 sjúklingum eftir lungna-, 475 sjúklingum eftir bris- og 630 sjúklingum eftir garnaígræðslu. Almennt virðist aukaverkanamynstur skjótvirks takrólímus í þessum birtu rannsóknum vera svipað og greint var frá í stóru rannsóknunum, þar sem skjótvirkt takrólímus með var notað sem aðalmeðferð við lifrar-, nýrna- og hjartaígræðslu. Niðurstöður er varða virkni samkvæmt stærstu rannsóknunum fyrir hverja ábendingu fyrir sig eru teknar saman hér fyrir neðan.

Lungnaígræðsla

Milligreining í nýrri fjölsetra rannsókn þar sem notað var skjótvirkt takrólímus fjallaði um 110 sjúklinga sem gengust undir slembiröðun 1:1 og fengu annaðhvort takrólímus eða ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,01 til 0,03 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,05 til 0,3 mg/kg/sólarhring. Lægri tíðni bráðahöfnunartilvika kom fram hjá sjúklingum sem fengu takrólímus í samanburði við þá sem fengu ciklósporín (11,5% samanborið við 22,6%) og lægri tíðni langvinnrar höfnunar, heilkenni stíflumyndandi berkjulungabólgu (bronchiolitis obliterans syndrome) (2,86% samanborið við 8,57%) kom fram á fyrsta árinu eftir ígræðslu. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 80,8% í takrólímus hópnum og 83% í ciklósporín hópnum.

Í annarri slembiraðaðri rannsókn voru 66 sjúklingar sem fengu takrólímus samanborið við 67 sjúklinga sem fengu ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,025 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,15 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun þar til æskilegri lágbéttni, 10 til 20 ng/ml, var náð. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 83% í takrólímus hópnum og 71% í ciklósporín hópnum og lifunarhlutfall eftir 2 ár var annars vegar 76% og hins vegar 66%. Bráðahöfnunartilvik á hverja 100 sjúklingadaga voru færri að tölugildi í takrólímus hópnum (0,85 tilvik) en í ciklósporín hópnum (1,09 tilvik). Stíflumyndandi berkjulungabólga kom fram hjá 21,7% sjúklinga í takrólímus hópnum samanborið við 38,0% sjúklinga í ciklósporín hópnum ($p = 0,025$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með ciklósporíni ($n = 13$) þurftu að skipta yfir á takrólímus, en sjúklingar sem fengu meðferð með takrólímus og þurftu að skipta yfir í ciklósporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Í annarri tvísetra rannsókn var 26 sjúklingum slembiraðað í hóp sem fékk takrólímus og 24 sjúklingum í hóp sem fékk ciklósporín. Meðferð með takrólímus var hafin með samfelldu innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,05 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku gefið í skömmtum 0,1 til 0,3 mg/kg/sólarhring með áframhaldandi skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 12 til 15 ng/ml. Lifunarhlutfall eftir 1 ár var 73,1% í takrólímus hópnum samanborið við 79,2% í ciklósporín hópnum. Fjöldi þeirra sem fengu ekki einkenni bráðahöfnunar var meiri í takrólímus hópnum eftir 6 mánuði (57,7% samanborið við 45,8%) og 1 ári eftir lungnaígræðslu (50% samanborið við 33,3%). Í rannsóknunum þremur kom fram svipað lifunarhlutfall. Tíðni bráðahöfnunar var lægri að tölugildi við notkun takrólímus í öllum þremur rannsóknunum og í einni rannsókninni var greint frá marktækt lægri tíðni heilkennis stíflumyndandi berkjulungabólgu við notkun takrólímus.

Brisígræðsla

Fjölsetra rannsókn þar sem notað var takrólímus með skjóta verkun með þátttöku 205 sjúklinga sem gengust undir bris- og nýrnaígræðslu samtímis og slembiraðað var á takrólímus ($n=103$) eða

ciklósporín (n=102). Upphafsskammtur af takrólímus til inntöku samkvæmt rannsóknaráætlun var 0,2 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 8 til 15 ng/ml á degi 5 og 5 til 10 ng/ml eftir 6. mánuð. Lifunarhlutfall briss eftir 1 ár var marktækt hærra með takrólímus: 91,3% samanborið við 74,5% með ciklósporíni ($p < 0,0005$), lifunarhlutfall ígrædds nýra var svipað í báðum hópum. Alls skiptu 34 sjúklingar um meðferð af ciklósporíni yfir á takrólímus, en aðeins 6 sjúklingar sem fengu takrólímus þörfuðust annars konar meðferðar.

Garnaígræðsla

Í birtum upplýsingum um klíníska reynslu hjá einu setri varðandi notkun skjótvirks takrólímus við frummeðferð eftir garnaígræðslu kemur fram að lifunarhlutfall 155 sjúklinga (65 eingöngu garnir, 75 lifur og garnir og 25 mörg líffæri) sem fengu takrólímus og prednisón var 75% eftir 1 ár, 54% eftir 5 ár og 42% eftir 10 ár. Fyrstu árin var upphafsskammtur af takrólímus til inntöku 0,3 mg/kg/sólarhring. Árangur varð sífellt betri með aukinni reynslu á 11 árum. Ýmsar nýjungar, svo sem tækni við að greina snemma Epstein-Barr (EBV) og CMV sýkingar, beinmergsaukning, stuðningsmeðferð með interleukín-2 hemlinum daklízumab, lægri upphafsskammtar af takrólímus með æskilegri lágbéttni 10 til 15 ng/ml og síðast geislun ósamgena líffæris, eru taldar hafa átt þátt í að bæta árangur við þessa ábendingu með tímanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Sýnt hefur verið fram á hjá mönnum að takrólímus getur frásogast frá meltingarveginum öllum. Takrólímus frásogast venjulega hratt. Dailiport er í lyfjaformi með forðaverkun sem leiðir til þess að takrólímus frásogast hægt eftir inntöku og meðaltími þar til hámarksþéttni í blóði (C_{max}) er náð er um 2 klst. (t_{max}).

Frásog er mismunandi og meðalaðgengi takrólímus eftir inntöku (rannsakað með skjótvirku takrólímusi) er á bilinu 20% - 25% (einstaklingsbundið bil hjá fullorðnum sjúklingum 6% - 43%). Aðgengi takrólímus með forðaverkun eftir inntöku minnkaði þegar það var gefið eftir máltíð. Bæði hraði og umfang frásogs takrólímus með forðaverkun minnkaði þegar það var gefið með máltíð.

Gallflæði hefur ekki áhrif á frásog takrólímus og því er hægt að hefja meðferð með Dailiport til inntöku.

Sterkt samband er á milli AUC og lágbéttni í heilblóði fyrir takrólímus með forðaverkun við jafnvægi. Eftirlit með lágbéttni í heilblóði gefur því góða hugmynd um altæka útsetningu.

Dreifing

Dreifingu takrólímus eftir innrennsli í bláæð hjá mönnum má lýsa sem tvífasa. Í blóðrásinni binst takrólímus sterklega rauðum blóðkornum sem leiðir til dreifingarhlutfalls sem er um það bil 20:1, þéttni í heilblóði/þéttni í plasma. Í plasma er takrólímus að verulegu leyti bundið (>98,8%) plasmapróteinum, aðallega albúmíni í sermi og α -1-sýru glýkópróteinum.

Takrólímus dreifist verulega mikið um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi samkvæmt þéttni í plasma er um það bil 1.300 l (heilbrigðir einstaklingar). Samsvarandi niðurstöður byggðar á heilblóði eru að meðaltali 47,6 l.

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli cytókróm P450-3A4 (CYP3A4) og cytókróm P450-3A5 (CYP3A5). Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því stuðla umbrotsefni ekki að lyfhrifum takrólímus.

Brotthvarf

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalheildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartabegum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6,7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.

Helmingunartími takrólímus er langur og breytilegur. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalhelmingunartíminn í heilblóði um það bil 43 klst.

Eftir innrennsli í bláæð og inntöku takrólímus sem merkt er með ¹⁴C, skilst megnið af geislavirkninni út með hægðum. Um það bil 2% af geislavirkninni voru skilin út með þvagi. Innan við 1% af óbreyttu takrólímus fannst í þvagi og hægðum, sem bendir til að takrólímus sé næstum alveg umbrotið fyrir brotthvarf. Brotthvarf fer aðallega fram með galli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og baviönnum voru nýru og bris þau líffæri sem aðallega urðu fyrir eituráhrifum. Hjá rottum olli takrólímus eiturverkunum á taugakerfið og augu. Eiturverkanir á hjarta, sem gengu til baka, sáust hjá kanínum eftir gjöf takrólímus í bláæð.

Hjá sumum dýrategundum hefur sést lenging á QT-bili þegar takrólímus var gefið með hröðu innrennsli/skjótri inndælingu (bolus) í skammti frá 0,1 til 1,0 mg/kg. Hámarksblóðþéttni sem náðist með þessum skömmtum var yfir 150 ng/ml sem er meira en 6-falt hærri en meðalhámarksþéttni sem komið hefur fram með takrólímus með forðaverkun við klíniska ígræðslu líffæra.

Eituráhrif á fósturvísa og fóstur komu fram hjá rottum og kanínum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdýri. Hjá rottum komu fram neikvæð áhrif á æxlun hjá kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturverkunum, og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis voru skert. Hjá rottum hafði takrólímus neikvæð áhrif á frjósemi karldýra að því leyti að sæðisfjöldi og hreyfanleiki minnkaði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Etýlsellulósi

Hýprómellósi

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat

Hylkisskel

0,5 mg og 2 mg hylki

Skærblátt FCF (E 133)

Allúrarautt AC (E 129)

Títantvíoxíð (E 171)

Sólseturgult FCF (E 110)

Gelatín

Tartrasín (E 102)

1 mg og 3 mg hylki

Skærblátt FCF (E 133)

Allúrarautt AC (E 129)

Títantvíoxíð (E171)

Sólsetursgult FCF (E110)
Gelatín

5 mg hylki
Skærblátt FCF (E 133)
Allúrarautt AC (E 129)
Títantvíoxíð (E 171)
Sólsetursgult FCF (E 110)
Gelatín
Erythrósín (E 127)

Prentblek
Gljálakk
Allúrarautt AC Aluminum Lake (E 129)
Skærblátt FCF Aluminum Lake (E 133)
Sólsetursgult FCF Aluminum Lake (E 110)
Propýlenglýkól (E 1520)
Lesítín (soja)
Símetikón

6.2 Ósamrýmanleiki

Takrólímus er ósamrýmanlegt við PVC (pólývínýlklóríð). Slöngur, sprautur og önnur áhöld sem notuð eru til að útbúa dreifu úr innihaldi takrólímus hylkis mega ekki innihalda PVC.

6.3 Geymsluþol

2 ár

Eftir að poki er opnaður: 1 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum (álpoka) til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC // álpynna með þurrkefni innsiglað í álpoka

Pakkningastærðir: 30, 50, 60 (2x30) og 100 (2x50) hörð forðahylki í þynnu og 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) og 100x1 (2x50) hörð forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kaupmannahöfn S
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Dailiport 0,5 mg hörð forðahylki: IS/1/19/075/01
Dailiport 1 mg hörð forðahylki: IS/1/19/075/02
Dailiport 2 mg hörð forðahylki: IS/1/19/075/03
Dailiport 3 mg hörð forðahylki: IS/1/19/075/04
Dailiport 5 mg hörð forðahylki: IS/1/19/075/05

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. nóvember 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. júní 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. júní 2024.