

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELFORMER, STYRKOR,  
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN SAMT <SÖKANDE> OCH  
<INNEHAVARE> AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA  
OCH NORGE OCH ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>&lt;Läkemedlets namn&gt;</u> <u>&lt;Namn&gt;</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österrike	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Österrike	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österrike	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Österrike	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österrike	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Österrike	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österrike	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Cypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypern	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Cypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypern	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Cypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypern	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Tjeckien	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tjeckien	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Tjeckien	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tjeckien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Tjeckien	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tjeckien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Tjeckien	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tjeckien	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Grekland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grekland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Frankrike	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrike	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrike	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrike	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrike	Prograf	5mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Ungern	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Ungern	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Ungern	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5mg	Kapsel, hård	Oral användning
Ungern	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Nederländerna	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederländerna	Prograft	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning



Nederländerna	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederländerna	Prograft	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Nederländerna	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederländerna	Prograft	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Nederländerna	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederländerna	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Portugal	Astellas Farma Limitada Edifício Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Slovakien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Slovakien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Slovakien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Slovenien	Pharma Swiss d.o.o. Dolenjska cesta 242c 1000 Ljubljana Slovenien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Slovenien	Pharma Swiss d.o.o. Dolenjska cesta 242c 1000 Ljubljana Slovenien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5mg	Kapsel, hård	Oral användning
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning
Storbritannien	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ UK	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Storbritannien	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ UK	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Storbritannien	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ UK	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Storbritannien	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ UK	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvätska, lösning	Intravenös användning

## **BILAGA II**

### **EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN (PRODUKTRESUMÉERNA)**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV PROGRAF/PROGRAFT HÅRDA KAPSLAR OCH KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA

På grund av att den ursprungliga produkten Prograf och besläktade namn inte har samma produktresumé (SPC) i de olika medlemsstaterna i Europeiska unionen och på grund av olika nationella beslut blev det nödvändigt med en harmonisering av produktresumén för Prograf och besläktade namn över hela Europa.

Fujisawa GmbH som representant för alla innehavare av godkännande av försäljning (se bilaga I) har ansökt om harmonisering i enlighet med artikel 30 i direktiv 2001/83/EC, i dess senaste lydelse, av deras produkter Prograf och besläktade namn 0,5, 1 och 5 mg hårda kapslar (oralt bruk) och Prograf och besläktade namn 5 mg/ml koncentrat för infusion (intravenöst bruk).

Kvalitetsaspekter omfattas inte av det aktuella skiljedomsförfarandet. Följande effekt- och säkerhetsfrågor togs dock upp:

- Frågor rörande effekt

#### Njurtransplantation:

Effekten av takrolimus vid njurtransplantation har undersökts i ett antal studier och olika behandlingar och kan nuförtiden anses som ett väletablerat behandlingsalternativ, både för primärt immunhämmande och för rescue-behandling.

Förutom ett antal olika prövningar, där ett litet antal barn ingått, har det också genomförts en slumpmässigt kontrollerad (kontra ciklosporin mikroemulsion och i kombination med kortikosteroider och azatioprin) sexmånaders pediatrik studie. En fallgrop för den pediatrika indikationen för njure är dock avsaknaden av långtidsdata. Detta skall åtgärdas som ett krav på uppföljning.

#### Hjärttransplantationer hos vuxna:

Takrolimus har etablerat sig som ett alternativ till ciklosporin i immunhämmande hjärttransplantationer, detta främst genom långvarig erfarenhet av läkemedlet vid olika center i Europa och USA. Data från det register som förs av International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) bekräftar resultaten som innehavaren av godkännandet för försäljning fått fram i sin nyckelstudie i primär hjärttransplantation samt resultaten av en rad enkelcenter-, öppna, randomiserade/ej randomiserade studier. Baserat på dessa uppgifter tycks takrolimus effekt vara väl fastställd.

I behandling av akut avstötning har den terapeutiska behandlingen med takrolimus visat sig ge antingen en betydligt förbättrad grad avstötning eller en resolution av avstötning vad gäller histologisk endomyokardiell biopsi. De flesta uppgifterna som stöder denna indikation är som förväntat retrospektiva. Men i ett scenario där återtransplantation eller dödsfall är en trolig utgång är det lämpligt med en mer liberal hållning till indikationen.

#### Hjärttransplantation hos pediatrika patienter:

Uppgifterna om hjärttransplantation hos barn är knappa på grund av det låga antal transplantationer som utförs per år. ISHLT:s årliga rapport medför därför viktig information till användandet av hjärttransplantation hos barn. Såsom visat både i publicerad information och i ISHLT:s årliga rapport kan takrolimus ersätta ciklosporin som primär immunhämmande behandling.

I behandling av akut avstötning har den terapeutiska behandlingen med takrolimus visat sig ge antingen en betydligt förbättrad grad av avstötning eller en resolution av avstötning vad gäller histologisk endomyokardiell biopsi. De flesta uppgifterna som stödjer denna indikation är som förväntat retrospektiva. Men i ett scenario där återtransplantation eller dödsfall är en trolig utgång är det lämpligt med en mer liberal hållning till indikationen.

#### Levertransplantation:

Resultaten från många små och en del medelstora kliniska prövningar ger samstämmiga belägg för att takrolimus är effektivt i immunhämmande underhållsbehandling, när det används som del av en kombinationsbehandling. I direkta jämförelser med ciklosporin tycks det ha en måttlig effektfördel. Detta påstående stöds även av att det är fler patienter som behöver rescue-behandling vid byte från ciklosporin till takrolimus än omvänt. Det tycks vara lämpligt att erkänna att takrolimus faktiskt används i primära och rescue-situationer som en immunhämmare vid levertransplantationer och godkänna en lämplig terapeutisk indikation.

#### Andra allografter (lungor, pankreas och tarmar)

Doseringsrekommendationer ges för avstötningsbehandling, angående "andra allografter". Dessa doseringsrekommendationer för transplantation av lungor, pankreas och tarmar grundas på begränsade prospektiva kliniska testdata.

Flera ändringar har gjorts i produktresumén, särskilt i avsnittet om kliniska indikationer (4.1) och avsnittet om dosering och administrerings sätt (4.2).

Vidare infördes resultaten av klinisk farmakologi i avsnitten om varningar och försiktighetsmått (4.4), interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner (4.5) och farmakokinetiska egenskaper (5.2).

- **Säkerhetsfrågor**

Säkerhetsdatabasen för takrolimus är fragmenterad och osäker. Kliniska prövningar utförda för indikationer andra än lever- och njurtransplantation har varit ganska små och verkar ha utförts av en utredare snarare än av innehavaren av godkännande för försäljning. Även försöken med lever- och njurtransplantation var endast av måttlig storlek.

Av intresse är den förmodligen större benägenheten för takrolimus och ciklosporin att orsaka glukosintolerans och kliniskt fastställd diabetes mellitus.

Konsekvenserna av långsiktigt immunhämmande, infektioner och tumörformation kommer troligen att öka med tiden, men denna fråga behandlades inte. Endast anekdotiska beskrivningar av isolerade patienter eller ett litet antal patienter vid olika organtransplantationsindikationer gavs. Den långsiktiga säkerhetsprofilen för takrolimus har inte studerats systematiskt.

Det har gjorts flera ändringar i olika avsnitt i produktresumén. Avsnittet om kontraindikationer (4.3) förblev oförändrat. En omformulering gjordes i avsnittet om graviditet och amning (4.6) för att öka klarheten och för överensstämmelse med riktlinjerna för produktresuméer. Inkonsekvenser mellan avsnitt 4.6 (graviditet amning) och avsnitt 5.3 (prekliniska säkerhetsuppgifter) har korrigerats och mer information har inkluderats om manlig fertilitet. Avsnittet om biverkningar (4.8) ändrades i enlighet med riktlinjerna för produktresuméer. Klassificering och terminologi ändrades i enlighet med MedDRA-systemets organklass.

#### **Fördelar och risker**

På grundval av av den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén, ansåg CPMP att förhållandet mellan nytta/riskförhållandet för Prograf och besläktade namn är gynnsamt för användning i samband med följande:

- Profylax av transplantatavstötning vid allotransplantation av lever, njure eller hjärta.
- Behandling av allograftavstötning resistent mot behandling med andra immunhämmande läkemedel.

De meningsskiljaktigheter som framkom i början av ärendets behandling har kunnat överbryggas.

### **SKÅL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN (PRODUKTRESUMÉERNA), MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

Med beaktande av att

- hänskjutandets syfte var harmonisering av produktresuméerna,
- den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavare av godkännande av försäljning har bedömts på grundval av den framlagda dokumentationen och de vetenskapliga diskussionerna inom kommittén,

har CHMP rekommenderat ändringen av godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln fastställs i bilaga III av CHMP:s yttrande över Prograf och besläktade namn (se bilaga I).



**BILAGA III**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 0,5 mg hårda kapslar

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 1 mg hårda kapslar

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg hårda kapslar

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

[Kompletteras nationellt]

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

<Läkemedlets namn>-behandling kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva läkemedlet och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

#### Allmänna synpunkter

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

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

<Läkemedlets namn> ges normalt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa fasen. Dosen av <Läkemedlets namn> varierar beroende på den valda immunsuppressiva regimen.

#### Administreringsätt

Den orala dygnsdosen bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas genast efter att de tagits ut ur blisterförpackningen. Kapslarna skall sväljas hela med vätska (helst vatten).

Kapslarna bör i allmänhet intagas på fastande mage eller minst en timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid för att uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).

#### Behandlingstid

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

### **Doseringsrekommendationer - levertransplantation**

#### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

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

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

#### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

#### Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av <Läkemedlets namn> minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med <Läkemedlets namn>. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

#### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av <Läkemedlets namn>-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen <Läkemedlets namn> behöva reduceras.

Vid överföring till <Läkemedlets namn> bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till <Läkemedlets namn>, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

### **Doseringsrekommendationer – njurtransplantation**

#### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med <Läkemedlets namn> bör påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

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

#### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

#### Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för <Läkemedlets namn> minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till <Läkemedlets namn>-behandling tillsammans med ett annat läkemedel. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

#### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av <Läkemedlets namn>-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen <Läkemedlets namn> behöva reduceras.

Vid överföring till <Läkemedlets namn> bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till <Läkemedlets namn>, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

### **Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation**

### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

<Läkemedlets namn> kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med <Läkemedlets namn>) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

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

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

### Profylax mot transplantatavstötning - barn

<Läkemedlets namn> har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn.

Till patienter utan antikroppsinduktion, och när <Läkemedlets namn>-behandlingen påbörjas intravenöst rekommenderas en initialdos på 0,03 – 0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15 – 25 ng/ml takrolimus i helblod. Patienter skall överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen. Efter antikroppsinduktion, om <Läkemedlets namn>-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade initialdosen 0,10 – 0,30 mg/kg/dygn som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

### Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av <Läkemedlets namn> minskas vanligen under perioden efter transplantation. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av <Läkemedlets namn>-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Hos vuxna som överförs till <Läkemedlets namn> skall en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

Vid överföring till <Läkemedlets namn> hos barn bör behandlingen påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

För information om överföring från ciklosporin till <Läkemedlets namn>, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

## **Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplantat**

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

Hos lungtransplanterade patienter har <Läkemedlets namn> använts med en initialdos på 0,10 – 0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en initialdos på 0,3 mg/kg/dygn

## **Dosjustering hos särskilda patientgrupper**

### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen bör dosjustering inte vara nödvändig, men eftersom <Läkemedlets namn> är potentiellt nefrotiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

### Barn

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

### Äldre patienter

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

### Överföring från ciklosporin

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till <Läkemedlets namn>-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). <Läkemedlets namn> insättes först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av <Läkemedlets namn>. I kliniskt bruk har <Läkemedlets namn> insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen.

Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till <Läkemedlets namn> eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

### **Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod**

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

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder.

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

Resultat från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms.

Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärtransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna vanligen varit inom intervallet 5 - 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärtransplantationspatienter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot takrolimus eller andra makrolider.

Överkänslighet mot något hjälpämne.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ~~och~~ eller andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med <Läkemedlets namn> på grund av risken för interaktioner som kan leda till minskade blodkoncentrationer för takrolimus och minskad effekt av takrolimus (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Eftersom blodnivåerna av takrolimus kan förändras signifikant vid diarré rekommenderas extra uppföljning av takrolimus-koncentrationerna under episoder av diarré.

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

Vänsterkammerhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, speciellt små barn och patienter som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör dosreduktion för <Läkemedlets namn>-behandlingen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet men hittills saknas påtagliga bevis för att **takrolimus** skulle orsaka torsades de pointes. Försiktighet bör iakttas hos patienter med verifierat eller misstänkt medfött långt QT-syndrom.

Utveckling av EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter som behandlats med <Läkemedlets namn>. Patienter som överförs till <Läkemedlets namn> skall ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos små barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts hos EBV-VCA-negativa barn. Därför skall EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med <Läkemedlets namn> påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus. Därför bör blodnivåerna av takrolimus alltid övervakas när substanser som har en potential att påverka CYP3A-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Hämmare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin och HIV-proteashämmare (t ex ritonavir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, danazol, etinylestradiol, omeprazol och nefazodon.

Baserat på *in vitro*-studier kan följande substanser tänkas påverka metabolismen av takrolimus: bromkriptin, dapsone, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenetoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, tamoxifen, (triacyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice har rapporterats öka blodnivån för takrolimus och bör därför undvikas.

### Inducerare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats för rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) som kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats för fenobarbital.

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

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har en potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

#### Effekt av takrolimus på metabolismen av andra läkemedel

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

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

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

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

#### Andra interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

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

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

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

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

#### Överväganden beträffande proteinbindning

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

## **4.6 Gravitet och amning**

Data på människa visar att takrolimus passerar över placenta.

Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behovet av behandling kan takrolimus övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekterna på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, som emellertid normaliseras spontant.

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

### Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjöl. Eftersom skadliga effekter på den nyfödde inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får <Läkemedlets namn>.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## **4.8 Biverkningar**

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering förfaller ge en mindre incidens av biverkningar jämfört med intravenös användning. Biverkningarna redovisas nedan i sjunkande frekvensordning: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1.000, <1/100); sällsynta (>1/10.000, <1/1.000); mycket sällsynta (<1/10.000, inklusive enstaka fall).

### Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer). Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

### Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad

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

### Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormala analyser av röda blodkroppar
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, onormala koagulations- och blödningsanalyser. pancytopeni, neutropeni.
sällsynta	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi

### Immunsystemet

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

### Endokrina systemet

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

### Metabolism och elektrolyter

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

### Psykiska störningar

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



mindre vanliga: psykotiska sjukdomar

#### Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga: tremor, huvudvärk

vanliga: kramper, medvetandestörningar, parestesier och dysestesier, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, nervsjukdomar

mindre vanliga: koma, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, förflamning och pares, encefalopati, tal- och språkavvikelser, amnesi

sällsynta: hypertoni

mycket sällsynta: myasteni

#### Ögon

vanliga: dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar

mindre vanliga: katarakt

sällsynta: blindhet

#### Öron och balansorgan

vanliga: tinnitus

mindre vanliga: hypoacusis

sällsynta: neurosensorisk dövhet

mycket sällsynta: nedsatt hörsel

#### Hjärtat

vanliga: ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi

mindre vanliga: ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopatier, vänsterkammarmhypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls.

sällsynta: perikardiell effusion

mycket sällsynta: onormalt ekokardiogram

#### Blodkärl

mycket vanliga: hypertoni

vanliga: blödning, tromboemboliska och ischemiska tillstånd, perifera blodkärlsjukdomar, vaskulär hypotoni

mindre vanliga: infarkt, djupa ventromboser i ben eller armar, chock

#### Andningsvägar bröstorg och mediastinum

vanliga: dyspné, sjukdomar i lungparenkym, pleuraexudat, faryngit, hosta, nästäppa och inflammationer

mindre vanliga: andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma

sällsynta: akut lungskada (ARDS)

#### Magtarmkanalen

mycket vanliga: diarré, illamående

vanliga: inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala sår och perforation, gastrointestinala blödningar, stomatit och sårbildning, ascites, kräkningar, mag- och buksmärtor, tecken och symptom på dyspepsi, förstoppning, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring, gastrointestinala tecken och symptom

mindre vanliga: paralytisk ileus, akut peritonit, akut och kronisk pankreatit, ökat blodamylas, gastrointestinal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken.

sällsynta: subileus, pseudocystor i pankreas

#### Lever och gallvägar

vanliga: onormala leverenzymvärden och funktionsstörningar, kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, koleangit

sällsynta: leverartärtrombos, leversjukdom med venblockering

mycket sällsynta: leversvikt, gallgångstenos

#### Hud och subkutan vävnad

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

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga: artralgi, muskeltkramp, smärta i armar eller ben, ryggsmärta  
mindre vanliga: ledsjukdomar

#### Njurar och urinvägar

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

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga: tillstånd med asteni, febersjukdomar, ödem, smärta och obehag, ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning, störd uppfattning om kroppstemperaturen  
mindre vanliga: multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, temperaturintolerans, tryck över bröstet, nervositet, onormal känsla, ökat laktatdehydrogenas i blodet, viktnedgång  
sällsynta: törst, fall, trånga luftvägar, minskad rörelseförmåga, sår  
mycket sällsynta: ökad fettvävnad

#### Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Nedsatt funktion hos primärt transplanterat

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats och de symptom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt S-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot <Läkemedlets namn>. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symptomatisk behandling sättas in.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel av makrolidtyp, ATC-kod: L04A A05

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*. Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälpcellberoende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin-2, 3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin-2 receptorn.

#### Resultat från publicerade studier vid andra primära organtransplantationer

<Läkemedlets namn> har utvecklats till att bli en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt medel efter pankreas-, lung- och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärtransplantation. Effekresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

#### Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5% mot 22,6%) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86% mot 8,57%). Överlevnaden efter 1 år var 80,8% i takrolimus- och 83% i ciklosporingruppen (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1% i takrolimus- mot 79,2% i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader 57,7% mot 45,8%) och vid 1 år efter lungtransplantation (50% mot 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

#### Pankreastransplantation

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

ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75% vid 1 år, 54% vid 5 år och 42% vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr- (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträfvade dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplantat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

Efter oral administrering av <Läkemedlets namn>  kapslar  erhålls maximal koncentration av takrolimus i blod ( $C_{max}$ ) inom ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter förfaller absorptionen  av takrolimus  vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20 - 25%.

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

Hos friska frivilliga har <Läkemedlets namn> 0,5 mg, <Läkemedlets namn> 1 mg och <Läkemedlets namn> 5 mg  hårda  kapslar,  hård  visats vara bioekvivalenta när de administreras i ekvivalent dos.

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

Hos stabila levertransplantationspatienter minskade den orala biotillgängligheten när <Läkemedlets namn> gavs tillsammans med en måltid med måttligt fettinnehåll (34% av kalorierna). Minskningar i AUC (27%) och  $C_{max}$  (50%), ökning i  $t_{max}$  (173%) var tydlig i helblod.

I en studie på stabila njurtransplantationspatienter som gavs <Läkemedlets namn> direkt efter en kontinental standardfrukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad. Minskningarna i AUC (2 till 12%) och  $C_{max}$  (15 till 38%) ökningen i  $t_{max}$  (38 till 80%) i helblod var uppenbara.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet.

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

### Distribution och elimination

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

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady-state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1.300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Hos barn som genomgått levertransplantation är clearance ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter.

Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt

11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

#### Metabolism och biotransformering

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

#### Utsöndring

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råttor och babian. Hos råttor gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus. Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råttor sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och viktökning. En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

[Kompletteras nationellt]

### **6.2 Inkompatibiliteter**

[Kompletteras nationellt]

### **6.3 Hållbarhet**

[Kompletteras nationellt]

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

[Kompletteras nationellt]

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

[Kompletteras nationellt]

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

[Kompletteras nationellt]

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Kompletteras nationellt]

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

[Kompletteras nationellt]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

[Kompletteras nationellt]

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

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

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

<Läkemedlets namn>-behandling kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva läkemedlet och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

#### **Allmänna synpunkter**

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

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

<Läkemedlets namn> ges normalt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa fasen. Dosen av <Läkemedlets namn> varierar beroende på den valda immunsuppressiva regimen.

#### **Administreringsätt**

Koncentratet skall endast användas till intravenös infusion efter spädning med lämplig lösning (se avsnitt 6.6).

#### **Behandlingstid**

Patienterna bör överföras från intravenös till oral behandling så snart de enskilda omständigheterna tillåter. Intravenös tillförsel bör inte pågå längre än 7 dagar.

## **Doseringsrekommendationer - levertransplantation**

### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

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

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

### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

### Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av <Läkemedlets namn> minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med <Läkemedlets namn>. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av <Läkemedlets namn>-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen <Läkemedlets namn> behöva reduceras.

Vid överföring till <Läkemedlets namn> bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till <Läkemedlets namn>, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

## **Doseringsrekommendationer – njurtransplantation**

### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med <Läkemedlets namn> bör påbörjas med 0,20 –0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

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

### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

### Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för <Läkemedlets namn> minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till <Läkemedlets namn>-behandling tillsammans med ett annat läkemedel. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av <Läkemedlets namn>-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen <Läkemedlets namn> behöva reduceras.

Vid överföring till <Läkemedlets namn> bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till <Läkemedlets namn>, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

## **Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation**



### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

<Läkemedlets namn> kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med <Läkemedlets namn>) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

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

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

### Profylax mot transplantatavstötning - barn

<Läkemedlets namn> har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn.

Till patienter utan antikroppsinduktion, och när <Läkemedlets namn>-behandlingen påbörjas intravenöst rekommenderas en initialdos på 0,03 – 0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15 – 25 ng/ml takrolimus i helblod. Patienter skall överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen. Efter antikroppsinduktion, om <Läkemedlets namn>-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade initialdosen 0,10 – 0,30 mg/kg/dygn som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

### Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av <Läkemedlets namn> minskas vanligen under perioden efter transplantation. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av <Läkemedlets namn>-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Hos vuxna som överförs till <Läkemedlets namn> skall en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

Vid överföring till <Läkemedlets namn> hos barn bör behandlingen påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

För information om överföring från ciklosporin till <Läkemedlets namn>, se nedan under ”Dosjustering hos särskilda patientgrupper”.

## **Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplantat**

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

Hos lungtransplanterade patienter har <Läkemedlets namn> använts med en initialdos på 0,10 – 0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en initialdos på 0,3 mg/kg/dygn

## **Dosjustering hos särskilda patientgrupper**

### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen bör dosjustering inte vara nödvändig, men eftersom <Läkemedlets namn> är potentiellt nefrotiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

### Barn

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

### Äldre patienter

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

### Överföring från ciklosporin

Försiktighet skall iakttas när patienter överförs från ciklosporin till <Läkemedlets namn>-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). <Läkemedlets namn> insättes först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av <Läkemedlets namn>. I kliniskt bruk har <Läkemedlets namn> insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen.

Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till <Läkemedlets namn> eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

### **Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod**

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

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder.

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

Resultat från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms.

Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärtransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna vanligen varit inom intervallet 5 - 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärtransplantationspatienter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot takrolimus eller andra makrolider.

Överkänslighet mot något hjälpämne <Implementeras nationellt, speciellt mättad polyoxyetylenricinolja eller strukturellt liknande ämnen>

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) **och/eller** andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med <Läkemedlets namn> på grund av risken för interaktioner som kan leda till minskade blodkoncentrationer för takrolimus och minskad effekt av takrolimus (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

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

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

Vänsterkammarmhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, speciellt små barn och patienter som får avsevärd immunosuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör dosreduktion för <Läkemedlets namn>-behandlingen eller byte av behandling till annat immunosuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet men hittills saknas påtagliga bevis för att ~~det~~ takrolimus skulle orsaka torsades de pointes. Försiktighet bör iakttas hos patienter med verifierat eller misstänkt medfött långt QT-syndrom.

Utveckling av EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter som behandlats med <Läkemedlets namn>. Patienter som överförs till <Läkemedlets namn> skall ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos små barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts hos EBV-VCA-negativa barn. Därför skall EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med <Läkemedlets namn> påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

Färdigberett <Läkemedlets namn> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska kan orsaka irritation vid injektionsstället om det av misstag ges arteriellt eller extravasalt.

[*Implementeras nationellt*]

<Läkemedlets namn> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska innehåller mättad polyoxietylenricinolja, som har rapporterats ge upphov till anafylaktoida reaktioner. Därför skall försiktighet iakttas när intravenös behandling med <Läkemedlets namn> ges till patienter som tidigare erhållit preparat innehållande mättad polyoxietylenricinolja genom intravenös injektion eller infusion eller till patienter med predisposition för allergi. Risken för anafylaxi kan minskas genom långsam infusion av färdigberett <Läkemedlets namn> 5 mg/ml koncentrat för infusion eller genom förbehandling med antihistamin.

Etanolinnehållet (638 mg per ml) hos <Läkemedlets namn> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska bör tas i beaktande.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus. Därför bör blodnivåerna av takrolimus alltid övervakas när substanser som har en potential att påverka CYP3A-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Hämmare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin och HIV-proteashämmare (t ex ritonavir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, danazol, etinylestradiol, omeprazol och nefazodon.

Baserat på *in vitro*-studier kan följande substanser tänkas påverka metabolismen av takrolimus: bromkriptin, dapson, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenetoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice har rapporterats öka blodnivån för takrolimus och bör därför undvikas.

#### Inducerare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats för rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) som kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats för fenobarbital.

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

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har en potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

#### Effekt av takrolimus på metabolismen av andra läkemedel

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidig. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder. Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Tillgängliga data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

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

#### Andra interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

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

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

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

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

#### Överväganden beträffande proteinbindning

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

## **4.6 Graviditet och amning**

Data på människa visar att tacrolimus passerar över placenta.

Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behovet av behandling kan takrolimus övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering in *utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekterna på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, som emellertid normaliseras spontant.

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

#### Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på den nyfödde inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får <Läkemedlets namn>.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

### **4.8 Biverkningar**

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering förfaller ge en mindre incidens av biverkningar jämfört med intravenös användning. Biverkningarna redovisas nedan i sjunkande frekvensordning: mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1.000, <1/100); sällsynta (>1/10.000, <1/1.000); mycket sällsynta (<1/10.000, inklusive enstaka fall).

#### Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer). Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

#### Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad

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

#### Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormala analyser av röda blodkroppar
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, onormala koagulations- och blödningsanalyser. pancytopeni, neutropeni.
sällsynta	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi

#### Immunsystemet

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

#### Endokrina systemet

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

### Metabolism och elektrolyter

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

### Psykiska störningar

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

### Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	tremor, huvudvärk
vanliga:	kramper, medvetandestörningar, parestesier och dysestesier, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, nervsjukdomar
mindre vanliga:	koma, CNS-blödningar och cerebrovasculära incidenter, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språkavvikelse, amnesi
sällsynta:	hypertoni
mycket sällsynta:	myasteni

### Ögon

vanliga:	dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar
mindre vanliga:	katarakt
sällsynta:	blindhet

### Öron och balansorgan

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

### Hjärtat

vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
mindre vanliga:	ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopier, vänsterkammarhypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls.
sällsynta:	perikardiell effusion
mycket sällsynta:	onormalt ekokardiogram

### Blodkärl

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

### Andningsvägar bröstorg och mediastinum

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

### Magtarmkanalen

mycket vanliga:	diarré, illamående
-----------------	--------------------

vanliga:	inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala sår och perforation, gastrointestinala blödningar, stomatit och sårbildning, ascites, kräkningar, mag- och buksmärter, tecken och symptom på dyspepsi, förstoppning, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring, gastrointestinala tecken och symptom
mindre vanliga:	paralytisk ileus, akut peritonit, akut och kronisk pankreatit, ökat blodamylas, gastrointestinal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken.
sällsynta:	subileus, pseudocystor i pankreas

#### Lever och gallvägar

vanliga:	onormala leverenzymvärden och funktionsstörningar, kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, koleangit
sällsynta:	leverartärtrombos, leversjukdom med venblockering
mycket sällsynta:	leversvikt, gallgångstenos

#### Hud och subkutan vävnad

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

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:	artralgi, muskelkramper, smärta i armar eller ben, ryggsmärta
mindre vanliga:	ledsjukdomar

#### Njurar och urinvägar

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

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: :	dysmenorré och livmoderblödningar
-------------------	-----------------------------------

#### Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

vanliga:	tillstånd med asteni, febersjukdomar, ödem, smärta och obehag, ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning, störd uppfattning om kroppstemperaturen
mindre vanliga:	multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, temperaturintolerans, tryck över bröstet, nervositet, onormal känsla, ökat laktatdehydrogenas i blodet, viktnedgång
sällsynta:	törst, fall, trånga luftvägar, minskad rörelseförmåga, sår
mycket sällsynta:	ökad fettvävnad

#### Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga:	Nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

## 4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats och de symptom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt S-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot <Läkemedlets namn>. I händelse av överdosering skall gängse understödande åtgärder vidtagas och symptomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I några fall där patienter haft mycket höga

plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan magsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (t.ex. medicinskt kol) vara av värde, om det genomförs kort tid efter intag.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel av makrolidtyp, ATC-kod: L04A A05

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*. Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälpcellberoende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin-2, 3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin-2 receptorn.

#### Resultat från publicerade studier vid andra primära organtransplantationer

<Läkemedlets namn> har utvecklats till att bli en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt medel efter pankreas-, lung- och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effekresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

#### Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5% mot 22,6%) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86% mot 8,57%). Överlevnaden efter 1 år var 80,8% i takrolimus- och 83% i ciklosporingruppen (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1% i takrolimus- mot 79,2% i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen



vid 6 månader 57,7% mot 45,8%) och vid 1 år efter lungtransplantationen (50% mot 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolitis obliterans-syndrom med takrolimus.

#### Pankreastransplantation

I en multicenterstudie på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3% mot 74,5% med ciklosporin (p<0,0005), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

#### Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75% vid 1 år, 54% vid 5 år och 42% vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr- (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

Efter oral administrering av <Läkemedlets namn> **kapslar** erhålls maximal koncentration av takrolimus i blod ( $C_{max}$ ) inom ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter förfaller absorptionen **av takrolimus** vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20 - 25%.

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

Hos friska frivilliga har <Läkemedlets namn> 0,5 mg, <Läkemedlets namn> 1 mg och <Läkemedlets namn> 5 mg **hårda** kapslar; **hård**-visats vara bioekvivalenta när de administreras i ekvivalent dos. Hastigheten och absorptionsgraden för takrolimus är stort under fastande förhållanden. Närvaro av föda minskar både hastigheten och omfattningen av absorptionen av takrolimus och effekten är mest uttalad efter en fettrik måltid. Effekten av en kolhydratrik måltid är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplantationspatienter minskade den orala biotillgängligheten när <Läkemedlets namn> gavs tillsammans med en måltid med måttligt fettinnehåll (34% av kalorierna). Minskningar i AUC (27%) och  $C_{max}$  (50%), ökning i  $t_{max}$  (173%) var tydlig i helblod.

I en studie på stabila njurtransplantationspatienter som gavs <Läkemedlets namn> direkt efter en kontinental standardfrukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad. Minskningarna i AUC (2 till 12%) och  $C_{max}$  (15 till 38%) ökningen i  $t_{max}$  (38 till 80%) i helblod var uppenbara.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet.

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

### Distribution och elimination

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

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady-state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1.300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Hos barn som genomgått levertransplantation är clearance ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation. Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

#### Metabolism och biotransformering

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

#### Utsöndring

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råttor sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och viktökning.

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

[Kompletteras nationellt]

### **6.2 Inkompatibiliteter**

[Kompletteras nationellt]

### **6.3 Hållbarhet**

[Kompletteras nationellt]

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

[Kompletteras nationellt]

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

[Kompletteras nationellt]

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

[Kompletteras nationellt]

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Kompletteras nationellt]

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## **MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 0,5 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 0,5 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

[Kompletteras nationellt]

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

[Kompletteras nationellt]

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

[Kompletteras nationellt]

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

[Kompletteras nationellt]

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

[Kompletteras nationellt]

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

[Kompletteras nationellt]

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

[Kompletteras nationellt]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFOLIE 0,5 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 0,5 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ALUMINIUMPÅSE 0,5 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 0,5 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]  
Takrolimus  
Oral användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

[Kompletteras nationellt]

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 1 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 1 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

[Kompletteras nationellt]

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

[Kompletteras nationellt]

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

[Kompletteras nationellt]

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

[Kompletteras nationellt]

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

[Kompletteras nationellt]

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

[Kompletteras nationellt]

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

[Kompletteras nationellt]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFOLIE 1 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 1 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ALUMINIUMPÅSE 1 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 1 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]  
Takrolimus  
Oral användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

[Kompletteras nationellt]

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 5 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

[Kompletteras nationellt]

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

[Kompletteras nationellt]

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

[Kompletteras nationellt]

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

[Kompletteras nationellt]

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

[Kompletteras nationellt]

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

[Kompletteras nationellt]

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

[Kompletteras nationellt]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFOLIE 5 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ALUMINIUMPÅSE 5 mg KAPSLAR**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg hårda kapslar  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]  
Takrolimus  
Oral användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

[Kompletteras nationellt]

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG 5 mg/ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

[Kompletteras nationellt]

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

[Kompletteras nationellt]

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

[Kompletteras nationellt]

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Intravenös användning.

[Administrationssätt kompletteras nationellt]

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat: {MM/ÅÅÅÅ}

Färdigberedd infusionsvätska: [Kompletteras nationellt]

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

[Kompletteras nationellt]

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

[Kompletteras nationellt]

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Kompletteras nationellt]

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

[Kompletteras nationellt]

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**AMPULL 5 mg/ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]  
Takrolimus  
Intravenös användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

[Kompletteras nationellt]

**6. ÖVRIGT**

[Kompletteras nationellt]

## **B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Prograf och besläktade namn (se bilaga 1) 0,5 mg hårda kapslar

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 1 mg hårda kapslar

Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg hårda kapslar

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Takrolimus

### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad <Läkemedlets namn> är och vad det används för
2. Innan du tar <Läkemedlets namn>
3. Hur du tar <Läkemedlets namn>
4. Eventuella biverkningar
5. Hur <Läkemedlets namn> ska förvaras
6. Övriga upplysningar

## 1. VAD <LÄKEMEDLETS NAMN> ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

<Läkemedlets namn> tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Efter en organtransplantation (av t. ex. lever, njure, hjärta) försöker din kropp att stöta bort det nya organet. <Läkemedlets namn> används för att kontrollera immunförsvaret i din kropp för att den ska acceptera det transplanterade organet.

<Läkemedlets namn> används ofta i kombination med andra läkemedel som också trycker ner immunförsvaret.

Du kan också ges <Läkemedlets namn> mot en pågående avstöttningsreaktion hos din transplanterade lever, njure, ditt hjärta eller annat organ, eller om annan behandling som du fått inte kunnat kontrollera immunförsvaret efter din transplantation.

## 2. INNAN DU TAR <LÄKEMEDLETS NAMN>

### Ta inte <Läkemedlets namn>

- Om du är allergisk (överkänslig) mot takrolimus eller något av övriga innehållsämnen i <Läkemedlets namn>.
- Om du är allergisk (överkänslig) mot något antibiotikum som tillhör undergruppen makrolidantibiotika.

### Var särskilt försiktig med <Läkemedlets namn>

- Du kommer att behöva ta <Läkemedlets namn> varje dag så länge du behöver immunsuppression för att förhindra avstötning av det transplanterade organet. Du ska hålla regelbunden kontakt med din läkare.

- Medan du tar <Läkemedlets namn> kan din läkare komma att emellanåt vilja göra ett antal tester (av t.ex. blod, urin, hjärtfunktion, syn- och nervfunktion). Detta är fullt normalt och hjälper din läkare att bestämma lämplig dos av <Läkemedlets namn> för dig.
- Undvik att ta växtbaserade läkemedel, t. ex. johannesört (*Hypericum perforatum*) eller någon annan växtbaserad produkt eftersom dessa kan påverka effekten och dosen av <Läkemedlets namn> som du behöver ta. Om du är osäker, rådgör med din läkare innan du tar någon växtbaserad produkt eller något sådant läkemedel.
- Om du har leverproblem eller har haft en sjukdom som kan ha påverkat din lever, tala om det för din läkare eftersom detta kan påverka den dos av <Läkemedlets namn> som du får.
- Om du får diarré under mer än en dag, tala om det för din läkare eftersom det kan bli nödvändigt att anpassa din dosering av <Läkemedlets namn>.
- Med tanke på den möjliga risken för elakartade hudförändringar i samband med immunsuppressiv behandling bör du bära lämplig skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor för att begränsa exponeringen för solljus och UV-ljus.
- Om du behöver vaccineras, tala om det för din läkare i förväg. Din läkare kommer att ge dig råd angående bästa handlingsplan.

### **Intag av andra läkemedel**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och växtbaserade läkemedel.

Blodkoncentrationerna av <Läkemedlets namn> kan påverkas av andra läkemedel som du tar och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av att du tar <Läkemedlets namn>, vilket gör att dosen för <Läkemedlets namn> kan behöva ökas eller minskas. Du bör speciellt tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som innehåller substanser såsom:

- läkemedel mot svampinfektioner och antibiotika, speciellt så kallade makrolidantibiotika som används för att behandla infektioner, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och rifampicin.
- HIV-proteashämmare, t.ex. ritonavir
- magsårsmedlet omeprazol
- hormonbehandlingar med etinylestradiol (t.ex. p-piller) eller danazol
- läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem såsom nifedipin, nikardipin, diltiazem eller verapamil
- läkemedel som är kända som ”statiner” som används för att behandla förhöjt kolesterol och triglycerider
- de anti epileptiska läkemedlen fenytoin och fenobarbital
- kortikosteroiderna prednisolon och metylprednisolon
- det antidepressiva läkemedlet nefazodon
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

<Läkemedlets namn> får inte tas tillsammans med ciklosporin.

Din läkare måste också veta om du tar kaliumtillägg eller kaliumsparande urindrivande medel (t. ex. amilorid, triamteren eller spironolakton), vissa smärtstillande medel (så kallade NSAID, t. ex. ibuprofen), blodförtunnande medel eller oral medicinering för behandling av diabetes medan du tar <Läkemedlets namn>.

Användning av ibuprofen, amfotericin B, medel mot virusinfektioner (t. ex. aciklovir) kan förvärra njurproblem eller problem i nervsystemet när de tas tillsammans med <Läkemedlets namn>.

### **Intag av <Läkemedlets namn> med mat och dryck**

Du ska normalt ta <Läkemedlets namn> på fastande mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter en måltid. Grapefrukt och grapefruktjuice ska undvikas när du tar <Läkemedlets namn>.

### **Graviditet och amning**

Om du planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

<Läkemedlets namn> utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma medan du får <Läkemedlets namn>.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller sömning, eller har problem att se klart efter att du tagit <Läkemedlets namn>. Dessa effekter är vanligare när <Läkemedlets namn> tas i samband med bruk av alkohol.

## **3. HUR DU TAR <LÄKEMEDLETS NAMN>**

Ta alltid <Läkemedlets namn> enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Startdosen för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ bestäms av din läkare och beräknas efter din kroppsvikt. Startdoserna direkt efter transplantationen är normalt inom intervallet

$$0,075 - 0,30 \text{ mg per kg kroppsvikt per dygn}$$

beroende på vilket organ som transplanterats.

Dosen är beroende av ditt allmäntillstånd och på vilket/vilka andra immunsuppressiva läkemedel som du får. Det krävs regelbundna blodprover som din läkare tar för att fastställa den rätta dosen och för att från tid till annan justera dosen. Dosen minskas vanligen av läkaren när ditt tillstånd stabiliserats. Din läkare kommer att tala om för dig exakt hur många kapslar som du ska ta och hur ofta.

<Läkemedlets namn> tas två gånger dagligen, vanligen på morgonen och på kvällen. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med ett glas vatten. Svälj inte torkmedlet som ligger i aluminiumpåsen.

### **Om du har tagit för stor mängd av <Läkemedlets namn>**

Om du av misstag har tagit för mycket av <Läkemedlets namn> kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning på sjukhus omedelbart.

### **Om du har glömt att ta <Läkemedlets namn>**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du glömt att ta din dos av <Läkemedlets namn> kapslar, vänta tills det är dags för nästa dos och fortsätt sedan som vanligt.

### **Om du slutar att ta <Läkemedlets namn>**

Att avsluta behandlingen med <Läkemedlets namn> kan öka risken för avstötning av ditt transplanterade organ. Sluta inte med din behandling så länge din läkare inte säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Liksom alla läkemedel kan <Läkemedlets namn> orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Möjliga biverkningar är uppräknade enligt följande kategorier:

Mycket vanliga biverkningar upplevs av fler än en av tio patienter.

Vanliga biverkningar upplevs av färre än en av tio patienter men fler än en av hundra patienter.

Mindre vanliga biverkningar upplevs av färre än en av hundra patienter men fler än en av tusen patienter.

Sällsynta biverkningar upplevs av färre än en av tusen patienter men fler än en av tio tusen patienter.

Mycket sällsynta biverkningar upplevs av färre än en av tio tusen patienter.



<Läkemedlets namn> minskar de egna försvarsreaktionerna hos din kropp för att hindra avstötning av det transplanterade organet. På grund av detta kommer din kropp inte att vara lika bra som vanligt på att bekämpa infektioner. Därför kan du vara mer mottaglig för infektioner än vanligt medan du tar <Läkemedlets namn>.

Allvarliga biverkningar har rapporterat, inklusive allergiska och anafylaktoida reaktioner. Godartade och elakartade tumörer har rapporterat vid behandling med <Läkemedlets namn> som ett resultat av immunsuppression.

#### Blodet och lymfsystemet

vanliga: minskat antal blodkroppar (blodplättar, röda eller vita blodkroppar), ökat antal vita blodkroppar, ändringar i antal röda blodkroppar.  
mindre vanliga: ändringar i blodets leveringsförmåga, minskning i antalet av alla sorters blodkroppar  
sällsynta: små hudblödningar på grund av levrat blod

#### Metabolism och nutrition

mycket vanliga: ökat blodsocker, diabetes mellitus, ökat kalium i blodet  
vanliga: minskat magnesium, fosfat, kalium, kalcium eller natrium i blodet, ökad vattenhalt i kroppen, öka mängd urinsyra eller fetter i blodet, minskad aptit, ökat syrahalt i blodet, andra förändringar i blodsalter  
mindre vanliga: uttorkning, minskat protein eller socker i blodet, ökat fosfat i blodet

#### Psykiska störningar

mycket vanliga sömnsvärigheter  
vanliga: oro, förvirring och svårigheter att orientera sig, depression, humörändringar, mardrömmar, hallucinationer, mentala sjukdomar

#### Nervsystemet

mycket vanliga: skakningar, huvudvärk  
vanliga: kramper, medvetandestörningar, myrkrypningar eller domningar (ibland smärtsamma) i händer och fötter, yrsel, minskad skrivförmåga, nervsjukdomar  
mindre vanliga: koma, hjärnblödning, stroke, förlamning, hjärnsjukdom, tal- och språksvårigheter, minnesproblem  
sällsynta: ökad muskelstelhet  
mycket sällsynta: muskelsvaghet

#### Ögon

vanliga: dimsyn, ökad ljuskänslighet, ögonsjukdomar  
mindre vanliga: grumling i ögats lins  
sällsynta: blindhet

#### Öron

vanliga: öronringningar  
mindre vanliga: försämrad hörsel  
sällsynta: dövhet

#### Hjärtat

vanliga: minskat blodflöde i hjärtats kärl, snabbare hjärtslag  
mindre vanliga: oregelbundna hjärtslag, hjärtstillestånd, minskad kraft hos hjärtat, sjukdom i hjärtmuskeln, förstoring av hjärtmuskeln, kraftigare hjärtslag, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls  
sällsynta: ansamling av vätska runt hjärtat  
mycket sällsynta: onormal ekokardiogram

#### Blodkärl

mycket vanliga: ökat blodtryck  
vanliga: blödning, delvis eller fullständig blockering av blodkärl, minskat blodtryck  
mindre vanliga: blodpropp i en ven i ben eller arm, chock

#### Luftvägar

vanliga: andfåddhet, förändringar i lungorna, vätskeansamling runt lungan, inflammation i svalget, hosta, influensa-liknande symtom  
mindre vanliga: andningssvårigheter, luftvägssjukdom, astma  
sällsynta: akuta andningssvårigheter

#### Magtarmkanalen

Mycket vanliga:diarré, illamående  
Vanliga: inflammation eller sår som orsakar buksmärter eller diarré, blödningar i magsäcken eller sår i munnen, vätskeansamling i buken, kräkningar, buksmärter, matsmältningsproblem, förstoppning, väderspänningar, gasbildning, lös avföring, magproblem  
mindre vanliga: hinder i tarmpassagen, ökad blodnivå av enzymet amylas, uppstötningar av innehåll från magsäcken till halsen, förlångsammad tömning av magsäcken  
sällsynta: cystbildning i bukspottkörteln

#### Lever och gallvägar

vanliga: förändringar i leverenzymvärden och –funktion, guldfärgning i huden på grund av leverproblem, skador i levervävnad och leverinflammation  
sällsynta: problem med blodflödet i levern  
mycket sällsynta: leversvikt, förträngning i gallgången

#### Hud

vanliga: klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning  
mindre vanliga: eksem, brännande känsla i solen  
sällsynta: allvarig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, ökad behåring

#### Ben och leder

vanliga: ont i lederna, benen eller armarna, ryggen, muskelkramper  
mindre vanliga: ledsjukdomar

#### Njurar, urinvägar och könsorgan

mycket vanliga: njurproblem  
vanliga: otillräcklig funktion hos njurarna, minskad urinproduktion, försämrad eller smärtsam urinering  
mindre vanliga: oförmåga att urinera, smärtsamma menstruationer och onormala menstruationsblödningar  
mycket ovanliga: smärtsam urinering med blod i urinen

#### Allmänna symtom

vanliga: allmän svaghet, feber, vätskeansamling i kroppen, smärta och obehag, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktuppgång, känsla av störd temperaturuppfattning  
mindre vanliga: svikt hos vissa organ, influensa-liknande symtom, ökad känslighet för värme och kyla, tryck över bröstet, nervositet eller onormal känsla, ökning i enzymet laktatdehydrogenas i blodet, viktminskning  
sällsynta: törst, fall, känsla av trånga luftvägar, minskad rörelseförmåga, sår  
mycket sällsynta: ökad mängd fettvävnad

#### Det transplanterade organet

vanliga: otillräcklig funktion hos det transplanterade organet

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR <LÄKEMEDLETS NAMN> SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter {förkortning som används för utgångsdatum [Kompletteras nationellt]}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

[Kompletteras nationellt]

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

[Kompletteras nationellt]

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

[Kompletteras nationellt]

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

[Kompletteras nationellt]

### **Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:**

#### Prograf:

Österrike, Cypern, Tjeckien, Danmark, Tyskland, Grekland, Spanien, Finland, Frankrike, Ungern, Irland, Italien, Norge, Polen, Portugal, Slovakien, Slovenien, Sverige, Storbritannien.

#### Prograft:

Belgien, Luxemburg, Nederländerna.

**Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Prograf och besläktade namn (se bilaga I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning [Se bilaga I - Kompletteras nationellt]}

Takrolimus

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad <Läkemedlets namn> är och vad det används för
2. Innan du använder <Läkemedlets namn>
3. Hur du använder <Läkemedlets namn>
4. Eventuella biverkningar
5. Hur <Läkemedlets namn> ska förvaras
6. Övriga upplysningar

### 1. VAD <LÄKEMEDLETS NAMN> ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

<Läkemedlets namn> tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Efter en organtransplantation (av t. ex. lever, njure, hjärta) försöker din kropp att stöta bort det nya organet. <Läkemedlets namn> används för att kontrollera immunförsvaret i din kropp för att den ska acceptera det transplanterade organet.

<Läkemedlets namn> används ofta i kombination med andra läkemedel som också trycker ner immunförsvaret.

Du kan också ges <Läkemedlets namn> mot en pågående avstöttningsreaktion hos din transplanterade lever, njure, ditt hjärta eller annat organ, eller om annan behandling som du fått inte kunnat kontrollera immunförsvaret efter din transplantation.

### 2. INNAN DU ANVÄNDER <LÄKEMEDLETS NAMN>

#### Använd inte <Läkemedlets namn>

- Om du är allergisk (överkänslig) mot takrolimus eller något antibiotikum som tillhör undergruppen makrolidantibiotika.
- Om du är allergisk (överkänslig) mot mättad polyoxietylenricinolja eller liknande ämnen <Implementeras nationellt- speciellt mättad polyoxietylenricinolja eller liknande ämnen.>

#### Var särskilt försiktig med <Läkemedlets namn>

- Medan du får <Läkemedlets namn> kan din läkare komma att emellanåt vilja göra ett antal tester (av t.ex. blod, urin, hjärtfunktion, syn- och nervfunktion). Detta är fullt normalt och hjälper din läkare att bestämma lämplig dos av <Läkemedlets namn> för dig.
- Undvik att ta växtbaserade läkemedel, t. ex. johannesört (*Hypericum perforatum*) eller någon annan växtbaserad produkt eftersom dessa kan påverka effekten och dosen av <Läkemedlets namn> som du behöver ta. Om du är osäker, rådgör med din läkare innan du tar någon växtbaserad produkt eller något sådant läkemedel.

- Om du har leverproblem eller har haft en sjukdom som kan ha påverkat din lever, tala om det för din läkare eftersom detta kan påverka den dos av <Läkemedlets namn> som du får.
- Om du får diarré under mer än en dag, tala om det för din läkare eftersom det kan bli nödvändigt att anpassa din dosering av <Läkemedlets namn>.
- Med tanke på den möjliga risken för elakartade hudförändringar i samband med immunsuppressiv behandling bör du bära lämplig skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor för att begränsa exponeringen för solljus och UV-ljus.
- Om du behöver vaccineras, tala om det för din läkare i förväg. Din läkare kommer att ge dig råd angående bästa handlingsplan.

### **Användning av andra läkemedel**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och växtbaserade läkemedel.

Blodkoncentrationerna av <Läkemedlets namn> kan påverkas av andra läkemedel som du tar och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av användning av <Läkemedlets namn>, vilket gör att dosen för <Läkemedlets namn> kan behöva ökas eller minskas. Du bör speciellt tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som innehåller substanser såsom:

- läkemedel mot svampinfektioner och antibiotika, speciellt så kallade makrolidantibiotika som används för att behandla infektioner, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och rifampicin.
- HIV-proteashämmare, t.ex. ritonavir
- magsårsmedlet omeprazol
- hormonbehandlingar med etinylestradiol (t.ex. p-piller) eller danazol
- läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem såsom nifedipin, nikardipin, diltiazem eller verapamil
- läkemedel som är kända som ”statiner” som används för att behandla förhöjt kolesterol och triglycerider
- de antiepileptiska läkemedlen fenytoin och fenobarbital
- kortikosteroiderna prednisolon och metylprednisolon
- det antidepressiva läkemedlet nefazodon
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

<Läkemedlets namn> får inte användas tillsammans med ciklosporin.

Din läkare måste också veta om du tar kaliumtillskott eller kaliumsparande urindrivande medel (t. ex. amilorid, triamteren eller spironolaktin), vissa smärtstillande medel (så kallade NSAID, t. ex. ibuprofen), blodförtunnande medel eller oral medicinering för behandling av diabetes medan du får <Läkemedlets namn>.

Användning av ibuprofen, amfotericin B, medel mot virusinfektioner (t. ex. aciklovir) kan förvärra njurproblem eller problem i nervsystemet när de används tillsammans med <Läkemedlets namn>.

### **Användning av <Läkemedlets namn> med mat och dryck**

Grapefrukt och grapefruktjuice ska undvikas när du tar <Läkemedlets namn>.

### **Graviditet och amning**

Om du planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

<Läkemedlets namn> utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma medan du får <Läkemedlets namn>.

### **Viktig information om några innehållsämnen i <Läkemedlets namn>**

- <Läkemedlets namn> innehåller mättad polyoxietylenricinolja som hos ett litet antal patienter kan leda till allvarliga allergiska reaktioner. Om du tidigare haft något sådant problem ska du informera din läkare.

- Alkoholinnehållet (638 mg per ml) hos <Läkemedlets namn> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska bör tas i beaktande.

### 3. HUR DU ANVÄNDER <LÄKEMEDLETS NAMN>

Startdosen för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ bestäms av din läkare och beräknas efter din kroppsvikt. De intravenösa startdoserna direkt efter transplantationen är normalt inom intervallet

0,01 – 0,10 mg per kg kroppsvikt per dygn

beroende på vilket organ som transplanterats.

<Läkemedlets namn> skall användas för intravenös infusion endast efter spädning. Du kommer att få <Läkemedlets namn> som kontinuerlig infusion och aldrig som en snabb injektion.

<Läkemedlets namn> kan ge en lätt irritation om det inte infunderas direkt in i en ven.

Behandling med <Läkemedlets namn> skall inte fortgå längre än 7 dagar. Din läkare kommer att förskriva <Läkemedlets namn> kapslar till dig istället.

Dosen är beroende av ditt allmäntillstånd och på vilket/vilka andra immunsuppressiva läkemedel som du får. Det krävs regelbundna blodprover som din läkare tar för att fastställa den rätta dosen och för att från tid till annan justera dosen.

#### **Om du har fått för stor mängd av <Läkemedlets namn>**

Om du har fått för mycket av <Läkemedlets namn> kommer din läkare att ändra nästa dos som du får.

#### **Om du slutar att använda <Läkemedlets namn>**

Att avsluta behandlingen med <Läkemedlets namn> kan öka risken för avstötning av ditt transplanterade organ. Sluta inte med din behandling så länge din läkare inte säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan <Läkemedlets namn> orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Möjliga biverkningar är uppräknade enligt följande kategorier:

Mycket vanliga biverkningar upplevs av fler än en av tio patienter.

Vanliga biverkningar upplevs av färre än en av tio patienter men fler än en av hundra patienter.

Mindre vanliga biverkningar upplevs av färre än en av hundra patienter men fler än en av tusen patienter.

Sällsynta biverkningar upplevs av färre än en av tusen patienter men fler än en av tio tusen patienter.

Mycket sällsynta biverkningar upplevs av färre än en av tio tusen patienter.

<Läkemedlets namn> minskar de egna försvarsreaktionerna hos din kropp för att hindra avstötning av det transplanterade organet. På grund av detta kommer din kropp inte att vara lika bra som vanligt på att bekämpa infektioner. Därför kan du vara mer mottaglig för infektioner än vanligt medan du tar <Läkemedlets namn>.

Allvarliga biverkningar har rapporterats, inklusive allergiska och anafylaktoida reaktioner. Godartade och elakartade tumörer har rapporterats vid behandling med <Läkemedlets namn> som ett resultat av immunsuppression.

#### Blodet och lymfsystemet

vanliga:	minskat antal blodkroppar (blodplättar, röda eller vita blodkroppar), ökat antal vita blodkroppar, ändringar i antal röda blodkroppar.
mindre vanliga:	ändringar i blodets levringsförmåga, minskning i antalet av alla sorters blodkroppar
sällsynta:	små hudblödningar på grund av levrat blod

#### Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	ökat blodsocker, diabetes mellitus, ökat kalium i blodet
vanliga:	minskat magnesium, fosfat, kalium, kalcium eller natrium i blodet, ökad vattenhalt i kroppen, öka mängd urinsyra eller fetter i blodet, minskad aptit, ökat syrahalt i blodet, andra förändringar i blodsalter
mindre vanliga:	uttorkning, minskat protein eller socker i blodet, ökat fosfat i blodet

#### Psykiska störningar

mycket vanliga:	sömnsvårigheter
vanliga:	oro, förvirring och svårigheter att orientera sig, depression, humörändringar, mardrömmar, hallucinationer, mentala sjukdomar

#### Nervsystemet

mycket vanliga:	skakningar, huvudvärk
vanliga:	kramper, medvetandestörningar, myrkrypningar eller domningar (ibland smärtsamma) i händer och fötter, yrsel, minskad skrivförmåga, nervsjukdomar
mindre vanliga:	koma, hjärnblödning, stroke, förlamning, hjärnsjukdom, tal- och språksvårigheter, minnesproblem
sällsynta:	ökad muskelstelhet
mycket sällsynta:	muskelsvaghet

#### Ögon

vanliga:	dimsyn, ökad ljuskänslighet, ögonsjukdomar
mindre vanliga:	grumling i ögats lins
sällsynta:	blindhet

#### Öron

vanliga:	öronringningar
mindre vanliga:	försämrad hörsel
sällsynta:	dövhet

#### Hjärtat

vanliga:	minskat blodflöde i hjärtats kärl, snabbare hjärtslag
mindre vanliga:	oregelbundna hjärtslag, hjärtstillestånd, minskad kraft hos hjärtat, sjukdom i hjärtmuskeln, förstoring av hjärtmuskeln, kraftigare hjärtslag, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls
sällsynta:	ansamling av vätska runt hjärtat
mycket sällsynta:	onormal ekokardiogram

#### Blodkärl

mycket vanliga:	ökat blodtryck
vanliga:	blödning, delvis eller fullständig blockering av blodkärl, minskat blodtryck
mindre vanliga:	blodpropp i en ven i ben eller arm, chock

#### Luftvägar

vanliga:	andfåddhet, förändringar i lungorna, vätskeansamling runt lungan, inflammation i svalget, hosta, influensa-liknande symtom
mindre vanliga:	andningssvårigheter, luftvägssjukdom, astma
sällsynta:	akuta andningssvårigheter

#### Magtarmkanalen

Mycket vanliga:diarré, illamående

Vanliga: inflammation eller sår som orsakar buksmärtor eller diarré, blödningar i magsäcken eller sår i munnen, vätskeansamling i buken, kräkningar, buksmärtor, matsmältningsproblem, förstoppning, väderspänningar, gasbildning, lös avföring, magproblem

mindre vanliga: hinder i tarmpassagen, ökad blodnivå av enzymet amylas, uppstötningar av innehåll från magsäcken till halsen, förlångsammad tömning av magsäcken

sällsynta: cystbildning i bukspottkörteln

#### Lever och gallvägar

vanliga: förändringar i leverenzymvärden och –funktion, guldfärgning i huden på grund av leverproblem, skador i levervävnad och leverinflammation

sällsynta: problem med blodflödet i levern

mycket sällsynta: leversvikt, förträngning i gallgången

#### Hud

vanliga: klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning

mindre vanliga: eksem, brännande känsla i solen

sällsynta: allvarig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, ökad behåring

#### Ben och leder

vanliga: ont i lederna, benen eller armarna, ryggen, muskelkramper

mindre vanliga: ledsjukdomar

#### Njurar, urinvägar och könsorgan

mycket vanliga: njurproblem

vanliga: otillräcklig funktion hos njurarna, minskad urinproduktion, försämrad eller smärtsam urinering

mindre vanliga: oförmåga att urinera, smärtsamma menstruationer och onormala menstruationsblödningar

mycket ovanliga: smärtsam urinering med blod i urinen

#### Allmänna symtom

vanliga: allmän svaghet, feber, vätskeansamling i kroppen, smärta och obehag, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktuppgång, känsla av störd temperaturuppfattning

mindre vanliga: svikt hos vissa organ, influensa-liknande symtom, ökad känslighet för värme och kyla, tryck över bröstet, nervositet eller onormal känsla, ökning i enzymet laktatdehydrogenas i blodet, viktminskning

sällsynta: törst, fall, känsla av trånga luftvägar, minskad rörelseförmåga, sår

mycket sällsynta: ökad mängd fettvävnad

#### Det transplanterade organet

vanliga: otillräcklig funktion hos det transplanterade organet

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR <LÄKEMEDLETS NAMN> SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter {förkortning som används för utgångsdatum [Kompletteras nationellt]}. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.



[Kompletteras nationellt]

## **6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är takrolimus
- Övriga innehållsämnen är [Kompletteras nationellt]

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

[Kompletteras nationellt]

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

[Kompletteras nationellt]

### **Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:**

#### Prograf:

Österrike, Cypern, Tjeckien, Danmark, Tyskland, Grekland, Spanien, Finland, Frankrike, Ungern, Irland, Italien, Norge, Polen, Portugal, Slovakien, Slovenien, Sverige, Storbritannien.

#### Prograft:

Belgien, Luxemburg, Nederländerna.

**Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}**