

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

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

Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 51,09 mg laktos.

Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

En hård depotkapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 102,17 mg laktos.

Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

En hård depotkapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 306,52 mg laktos.

Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

En hård depotkapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).
Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 510,9 mg laktos.
Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård depotkapsel.

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "0.5 mg" i rött på det ljusgula kapsellocket och " * 647" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver.

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "1 mg" i rött på det vita kapsellocket och " * 677" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver.

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "3 mg" i rött på det orange kapsellocket och " * 637" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver.

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "5 mg" i rött på det gråröda kapsellocket och " * 687" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Advagraf är en oral beredning av takrolimus som tas en gång dagligen. Behandling med Advagraf kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Byte mellan olika orala beredningar av takrolimus skall inte göras utan klinisk övervakning. Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan olika orala takrolimusberedningar med olika frisättningssegenskaper är riskabelt. Detta kan leda till avstötning

av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter ett byte från en beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Advagraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för Advagraf kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Advagraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under "Terapiövervakning"). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Hos patienter som njur- eller levertransplanterats för första gången var AUC_{0-24} för takrolimus dag 1 30 % respektive 50 % lägre för Advagraf, jämfört med kapslar med direkt frisättning (Prograf) vid ekvivalenta doser. Vid dag 4 var systemexponeringen för de båda beredningarna, mätt som dalvärden, jämförbar hos både njur- och levertransplantationspatienter. Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under

de första två veckorna efter transplantation med Advagraf för att säkerställa adekvat läkemedelsexponering under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering.

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

Profylax mot njurtransplanteratavstötning

Behandling med Advagraf bör påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi. Doserna för Advagraf minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Advagraf-behandling som monoterapi. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot levertransplanteratavstötning

Behandling med Advagraf bör påbörjas med 0,10 - 0,20 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas ca 12 –18 timmar efter avslutad kirurgi. Doserna för Advagraf minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med Advagraf. Förbättring av patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Överföring av Prograf-behandlade patienter till Advagraf

Transplantationspatienter som underhållsbehandlas med Prograf kapslar två gånger dagligen och som behöver överföras till Advagraf en gång dagligen kan föras över på en 1:1 (mg:mg) basis för den totala dygnsdosen. Advagraf skall ges på morgonen.

Hos stabila patienter som överförts från Prograf kapslar (två gånger dagligen) till Advagraf (en gång dagligen) på en 1:1 basis (mg:mg) för den totala dygnsdosen, var systemexponeringen för takrolimus (AUC_{0-24}) för Advagraf ungefär 10 % lägre än den var för Prograf.

Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) för Advagraf är likvärdigt med det för Prograf. Vid överföring från Prograf kapslar till Advagraf, skall dalvärdena för takrolimus kontrolleras före överföring och inom två veckor efter överföring. Efter överföring skall dalvärdena för takrolimus övervakas och vid behov bör dosjustering göras för att upprätthålla liknande systemexponering. Dosjusteringar skall göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iakttas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Advagraf insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Advagraf. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad

behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

Ökade doser av takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korta behandlingsperioder med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Advagraf-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

Vid överföring från andra immunsuppressiva till Advagraf en gång dagligen bör behandlingen påbörjas med den initialdos som rekommenderas vid njur- respektive levertransplantation för profylax mot transplantatavstötning.

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

Hos vuxna patienter som överförs till Advagraf bör en initialdos på 0,15 mg/kg/dygn ges en gång dagligen på morgonen.

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

Det finns ingen klinisk erfarenhet för Advagraf hos lung-, pankreas- eller tarmtransplanterade patienter, men Prograf har använts hos lungtransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,10 – 0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral initialdos på 0,3 mg/kg/dygn.

Terapiövervakning

Dosen skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient med hjälp av monitorering av dalvärden för takrolimus i helblod.

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. 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 koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för Advagraf och Prograf.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Advagraf-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant efter överföring från Prograf till Advagraf, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms. Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

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

Kön

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Advagraf är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Advagraf bör tas en gång dagligen på morgonen. Advagraf hårda depotkapslar skall intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas **hela** tillsammans med vätska (helst vatten). Advagraf skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos skall tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos skall inte tas nästa morgon.

Hos patienter som inte kan inta läkemedel oralt direkt efter transplantation kan takrolimusbehandling påbörjas intravenöst (se produktresumén för Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) med en dos på ungefär 1/5 av den rekommenderade orala dosen för motsvarande indikation.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra makrolider.

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Advagraf rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år, på grund av att säkerhets- och effektdata är begränsade.

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

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

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fastebloodsockernivåer, elektrolyter (speciellt kalium

), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

Substanser med potential för interaktion

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusedosen vid behov kan justeras för att bibehålla en likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-hämmare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till subterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket potentiellt kan öka risken för transplantatavstötning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimUSDosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Transplantatets funktion ska också övervakas noga (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till supratherapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

P-glykoprotein

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimUSDosen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Växtbaserade produkter

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter ska undvikas under behandling med Advagraf på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt 4.5).

Övriga interaktioner

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

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

Vid vissa kombinationer av takrolimus med läkemedel som är kända för att vara neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt 4.5).

Vaccination

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

Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant

eftersom takrolimusdosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

Gastrointestinal sjukdom

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

Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med Prograf och kan även uppträda med Advagraf. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, 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 reduktion av Advagraf-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Advagraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

Liksom 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.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Advagraf, löper ökad risk för infektioner inklusive opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer) t.ex. CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Patienter har också ökad risk för infektioner med virushepatit (t.ex. reaktivering av hepatit B och C och ny infektion samt hepatit E, som kan bli kronisk). Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktionen eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, krampfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES

diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa fall har tillbakagång rapporterats efter byte till annan immunosuppression. Patienten skall uppmanas att rapportera förändringar i synskärpa eller färgseende, vid dimsyn eller synfältsdefekt, och i sådana fall rekommenderas en snabb utvärdering med remiss till en ögonläkare vid behov.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och trombotisk trombocytopen purpura (TTP))

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura).

Ren erythrocyt aplasi

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Hos alla patienterna rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

Särskilda patientgrupper

Erfarenheterna från behandling av icke-kaukasiska patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. omtransplantation, påvisade panelreaktiva antikroppar, PRA) är begränsade.

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

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

Tryckbläcket som används för att märka Advagraf kapslar innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Advagraf. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. det är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus. På samma sätt kan utsättande av sådana läkemedel eller växtbaserade läkemedel påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus, och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet.

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, bör alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör vid behov justeras eller avbrytas för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4). På samma sätt ska patienter övervakas noga när takrolimus används samtidigt med flera substanser som påverkar CYP3A4 eftersom effekterna på exponeringen för takrolimus kan förstärkas eller motverkas.

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen

för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med takrolimus

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4].	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas [se avsnitt 4.4].
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter:	Kan förstärka de nefrotoxiska eller	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. keptonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning [se avsnitt 4.4] Snabba och kraftiga ökningar av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1–3 dagar efter samtidig administrering, trots en	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats	omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponeringen kan öka > 5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusexponeringen öka > 50-faldigt. En sänkning av takrolimusdosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultiga administreringen är avslutad.	och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. fluconazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4]. En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i>		
<i>In vitro</i> har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4]. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1–2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusdos ska individanpassas och

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	kvarstå 1-2 veckor efter att behandlingen avslutats.	justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimusdosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz,	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
etravirin, nevirapin; svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin	helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4].	behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Kaspofungin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2 och 4.4].

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2].
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Underhållsdoser med kortikosteroider	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Höga doser prednison eller metylprednisolon	Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.
Direktverkande antiviraler (DAA)	Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå. Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka effekten	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura) (se avsnitt 4.4).

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iakttas när takrolimus administreras tillsammans med andra substanser som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol, eftersom trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Noggrann övervakning av serumkalium rekommenderas.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iakttas 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 iakttas vid beslut om preventivmetoder. Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

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

Mykofenolsyra. Försiktighet skall iakttas vid byte av kombinationsbehandling från ciklosporin, som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra, till takrolimus, som saknar denna effekt, eftersom detta kan leda till förändringar av mykofenolsyraexponeringen. Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra kan potentiellt sänka plasmanivåerna och även effekten av mykofenolsyra. Terapeutisk läkemedelsövervakning av mykofenolsyra kan vara lämplig vid byte från ciklosporin till takrolimus eller *vice versa*.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar över placenta. Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadlig påverkan på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Takrolimusbehandling kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) (incidens: 66 av 123 födslar, d.v.s. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidens 8 av 111 nyfödda, dvs 7,2 %), som emellertid normaliseras spontant. Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. Eftersom skadliga effekter på den nyfödda inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får Advagraf.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Inga studier har utförts beträffande takrolimus (Advagraf) effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekommer hos > 10 % av patienterna) är tremor, nedsatt njurfunktion, hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi, infektioner, hypertoni och sömnsvårigheter.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svampinfektioner, infektioner orsakade av

protozoer) hos patienter som behandlas med takrolimus. Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Advagraf.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

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

Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala analyser av röda blodkroppar, leukocytos
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, pancytopeni, neutropeni, onormala koagulations- och blödningsanalyser, trombotisk mikroangiopati
sällsynta:	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition

mycket vanliga: diabetes mellitus,
hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi

vanliga: metabolisk acidosis, andra
elektrolytrubbningar, hyponatremi, vätskeretention,
hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi,
minskad aptit, hyperkolesterolem i, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi

mindre vanliga: dehydrering, hypoglykemi,
hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiska störningar

mycket vanliga: sömnsvärigheter

vanliga: förvirring och desorientering,
depression, ångestsymtom,
hallucinationer, psykiska
sjukdomar, nedstämdhet,
humörpåverkan och
humörstörningar, mardrömmar

mindre vanliga:

psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:

huvudvärk, tremor

vanliga:

rubbingar i nervsystemet,
kramper, medvetandestörningar,
perifera neuropatier, yrsel, pares
tesier och dysestesier, nedsatt
skrivförmåga

mindre vanliga:

encefalopati, CNS-blödningar och
cerebrovaskulära incidenter, kom
a, tal- och språkavvikelse,
förlamning och pares, amnesi

sällsynta:

hypertoni

mycket sällsynta:

myasteni

ingen känd frekvens:

posterioert reversibelt
encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

vanliga:

ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi

mindre vanliga:

katarakt

sällsynta:

blindhet

ingen känd frekvens:

optisk neuropati

Öron och balansorgan

vanliga:

tinnitus

mindre vanliga:

hypoacusis

sällsynta:

neurosensorisk dövhet

mycket sällsynta:

nedsatt hörsel

Hjärtat

vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
mindre vanliga:	hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopier, kammarhypertrofi, hjärtsklappning
sällsynta:	perikardiell effusion
mycket sällsynta:	<i>Torsades de pointes</i>

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

mycket vanliga:	diarré, illamående
vanliga:	

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

mindre vanliga:

akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofagal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken

sällsynta:

pseudocystor i pankreas, subileus

Lever och gallvägar

vanliga:

gallgångssjukdom, hepatocellulär skada och hepatit, kolestas och gulsot

sällsynta:

venös ocklusiv leversjukdom, leverartärtrombos

mycket sällsynta:

leversvikt

Hud och subkutan vävnad

vanliga:

utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning

mindre vanliga:

dermatit, fotosensitivitet

sällsynta:

toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)

mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga: artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet

mindre vanliga: ledsjukdomar

sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

mycket vanliga: nedsatt njurfunktion

vanliga: njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurkanalerna, rubbningar i urinvägarna, oliguri, symtom i urinblåsa eller urinrör

mindre vanliga: hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri

mycket sällsynta: nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

mindre vanliga:	influenسالiknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multiorgansvikt, tryck över brösten, temperaturintolerans
sällsynta:	fall, sår, tryck över bröstet, törst
mycket sällsynta:	ökad fettvävnad

Undersökningar

mycket vanliga:	onormala leverfunktionstester
vanliga:	ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
mindre vanliga:	ökad blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktnerdgång, ökat l aktatdehydrogenas i blodet
mycket sällsynta:	onormalt ekokardiogram, QT förl ängd elektrokardiogram

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:	nedsatt funktion hos primärt tran splantat
----------	---

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

Beskrivning av speciella biverkningar

Smärta i extremiteter har beskrivits i ett antal publicerade rapporter som en del av Calcineurin-Inhibitor Induced Pain

Syndrome (CIPS). Detta visar sig vanligtvis som en bilateral och symmetrisk, svår, uppåtstigande smärta i nedre extremiteterna. Tillståndet kan vara associerat med supra-terapeutiska nivåer av takrolimus och kan förbättras av minskad takrolimusdos. I vissa publicerade fall var det nödvändigt att byta till annan immunosuppression.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling sättas in.

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism

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

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-hjälpcell-beroende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin-2, -3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin 2-receptorn.

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som Advagraf en gång dagligen

Levertransplantation

Effekten och säkerheten hos Advagraf och Prograf, båda i kombination med kortikosteroider, jämfördes hos 471 levertransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 32,6 % i Advagraf-gruppen (N = 237) och 29,3 % i Prograf-gruppen (N = 234). Skillnaden mellan behandlingarna (Advagraf – Prograf) var 3,3 % (95 % konfidensintervall [-5,7 %, 12,3 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 89,2 % för Advagraf och 90,8 % för Prograf. I Advagraf-armen dog 25 patienter (14 kvinnor, 11 män) och i Prograf-armen dog 24 patienter (5 kvinnor, 19 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 85,3 % för Advagraf och 85,6 % för Prograf.

Njurtransplantation

Effekten och säkerheten hos Advagraf och Prograf, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) och kortikosteroider, jämfördes hos 667 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 18,6 % i Advagraf-gruppen (N = 331) och 14,9 % i Prograf-gruppen (N = 336). Skillnaden mellan behandlingarna (Advagraf – Prograf) var 3,8 % (95 % konfidensintervall [-2,1 %, 9,6 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 96,9 % för Advagraf och 97,5 % för Prograf. I Advagraf-armen dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i Prograf-armen dog 8 patienter (3 kvinnor, 5 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 91,5 % för Advagraf och 92,8 % för Prograf.

Effekten och säkerheten hos Prograf, ciklosporin och Advagraf, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i Advagraf-gruppen (N = 214), 15,1 % i Prograf-gruppen (N = 212) och 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N = 212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (Advagraf-ciklosporin) (95.2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för Advagraf mot ciklosporin och -1,9 % (Prograf-ciklosporin) (95.2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2]) för Prograf mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för Advagraf, 95,7 % för Prograf och 97,6 % för ciklosporin. I Advagraf-armen dog 3 patienter (alla män), i Prograf-armen dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporin-armen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för Advagraf och 92,9 % för Prograf och 95,7 % för ciklosporin.

Klinisk effekt och säkerhet när Prograf kapslar givits två gånger dagligen vid primära organtransplantationer

I prospektiva studier har oralt Prograf studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos oralt Prograf i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där Prograf använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effektsresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie med oralt Prograf 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, broncholitisk obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen.

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus 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 avstötningsfrekvensen 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 ciklosporingrupp. 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 eftersträlvade dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstöttningsreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %).

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 med oralt Prograf 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 eftersträlvade 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.

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av oralt Prograf 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-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvt dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplantat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt. Advagraf är en depotberedning av takrolimus som ger en utökad oral absorptionsprofil med en medeltid till maximal blodkoncentration ($C_{\max}$) på ca 2 timmar ($t_{\max}$).

Absorptionen varierar och den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus (undersökt för Prograf-beredningen) är 20 %-25 % (individuell spridning hos vuxna 6 %-43 %). Den orala biotillgängligheten för Advagraf är lägre när det ges efter en måltid. Både hastighet och absorptionsgrad för Advagraf minskar när det ges tillsammans med föda.

Absorption av takrolimus är inte beroende av gallflödet och därför kan behandling med Advagraf påbörjas oralt.

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

Distribution

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

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och

hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. 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 medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar. Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före eliminering och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

När takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0.1 till 1.0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärdet av koncentrationerna som observerats med Advagraf i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råtta

sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos

Etylcellulosa

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat.

Kapselhölje:

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

Natriumlaurilsulfat

Gelatin.

Tryckbläck: (Opacode S-1-15083):

Shellack

Lecitin (soja)

Simetikon

Röd järnoxid (E 172)

Hydroxipropylcellulosa.

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC (polyvinylklorid). Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att bereda en suspension av innehållet i Advagraf kapslar får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC-aluminiumblister eller perforerat endosblister i ett aluminiumomslag med torkmedel innehållande 10 kapslar i varje blisterkarta.

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

EU/1/07/387/003

EU/1/07/387/004

EU/1/07/387/005

EU/1/07/387/006

EU/1/07/387/017

EU/1/07/387/018

EU/1/07/387/019

EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

EU/1/07/387/011

EU/1/07/387/012

EU/1/07/387/013

EU/1/07/387/021

EU/1/07/387/022

EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

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

Första godkännandet: 23 april 2007

Förnyat godkännande: 13 april 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10/2022