FASS

Adport

Sandoz AS

Kapsel, hård 5 mg

(Ogenomskinlig, vit och orange hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 15,8 mm).)

kalcineurinhämmare

Aktiv substans:

Takrolimus (vattenfri)

ATC-kod:

L04AD02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Adport kapsel, hård 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg och 5 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-07-26.

Indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos lever-, njur- eller hjärttransplanterade personer.

Behandling av avstötning av allogent transplantat som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot andra makrolider.
Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandling med takrolimus kräver att noggrann monitorering genomförs av adekvat kvalificerad och erfaren personal.

Läkemedlet ska endast förskrivas, och förändringar i immunsuppressiv behandling inledas, av läkare med erfarenhet av behandling med immunsuppressiva medel och av vård av patienter som genomgått transplantation.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning är riskabelt. Detta kan leda till transplantatavstötning eller till ökad incidens av biverkningar, inklusive under- eller överimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienterna bör fortsätta underhållsbehandling med en enda beredningsform av takrolimus och därtill hörande daglig doseringsregim. Förändringar i beredningsform eller regim bör endast äga rum under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). Efter byte till någon alternativ beredningsform måste terapeutisk läkemedelsmonitorering och dosanpassning genomföras för att säkerställa bibehållen systemisk exponering för takrolimus.

För att uppnå en mer noggrann dosjustering finns även styrkorna 0,75 mg och 2 mg av Adport tillgängliga.

Allmänna överväganden

De rekommenderade inledande doseringarna som presenteras nedan är endast avsedda som vägledning. Dosering av takrolimus bör primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan angående rekommenderade dalvärden av helblodskoncentrationer). Vid tydliga kliniska tecken på avstötning bör man överväga att ändra den immunsuppressiva regimen.

Takrolimus kan tillföras intravenöst eller oralt. I allmänhet kan doseringen inledas oralt. Vid behov kan kapselinnehållet administreras upplöst i vatten, via nasogastrisk sond.

Takrolimus ges rutinmässigt samtidigt med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Takrolimusdosen kan variera beroende på vilken immunsuppressiv regim som valts.

Administreringssätt

Rekommendationen är att den orala dygnsdosen ges uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas omedelbart efter uttagande från blistret. Patienten ska informeras om att inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas med vätska (helst vatten).

Kapslarna ska i allmänhet ges på fastande mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid, för att uppnå maximal absorption (se avsnitt Farmakokinetik).

Behandlingens längd

För suppression av transplantatavstötning måste immunsuppressionen bibehållas. Följaktligen kan ingen tidsbegränsning ges angående hur länge den orala behandlingen ska pågå.

Dosrekommendationer – levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Oral takrolimusbehandling bör inledas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas cirka 12 timmar efter avslutad kirurgi. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, bör intravenös behandling med 0,01-0,05 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

En startdos om 0,30 mg/kg/dygn bör administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd omöjliggör oral dosering bör en intravenös startdos om 0,05 mg/kg/dygn administreras som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskas vanligen under tiden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med takrolimus.

Förbättring av patientens tillstånd under tiden efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken för takrolimus och kan göra det nödvändigt att anpassa dosen ytterligare.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn
Ökade doser med takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Om tecken på toxicitet noteras (t.ex. uttalade allvarliga biverkning ar, se avsnitt Biverkningar) kan man behöva minska takrolimusdosen.
Vid byte till takrolimus bör behandlingen inledas med den rekommenderade startdosen för primär immunsuppression.
För information angående byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – njurtransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna
Oral takrolimusbehandling bör inledas med 0,20-0,30 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, bör intravenös behandling om 0,05-0,10 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Profylax mot transplantatavstötning – barn
En startdos om 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat i två doser (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering bör en intravenös startdos om 0,075-0,100 mg/kg/dygn administreras som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn
Takrolimusdoserna minskas oftast under tiden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till takrolimusbaserad behandling två gånger dagligen.
Förbättring av patientens tillstånd under tiden efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken för takrolimus och kan göra det nödvändigt med ytterligare dosanpassningar.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn
Ökade takrolimusdoser, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikropp ar har alla använts för att hantera episoder av avstötning. Om tecken på toxicitet noteras (t.ex. uttalade biverkningar – se avsnitt Biverkningar) kan takrolimusdosen behöva minskas.

Vid byte till takrolimus bör behandlingen inledas med den rekommenderade orala startdosen för primär immunsuppression.

För information angående byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – hjärttransplantation
Profylax mot transplantatavstötning – vuxna
Takrolimus kan användas tillsammans med induktion av antikropp ar (vilket möjliggör fördröjd insättning av takrolimusbehandling) eller alternativt hos kliniskt stabila patienter utan induktion av antikroppar.

Efter induktion av antikroppar bör oral takrolimusbehandling inledas med en dos om 0,075 mg/kg/dygn, administrerat som två doser per dygn (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas inom 5 dagar efter avslutad kirurgi, så snart patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01-0,02 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

En alternativ strategi har publicerats där oralt takrolimus administrerades inom 12 timmar efter transplantationen. Detta försök var reserverat för patienter utan organdysfunktion (t.ex. njurdysfunktion). I detta fall användes en initial oral takrolimusdos om 2 till 4 mg per dygn, i kombination med mykofenolatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

Profylax mot transplantatavstötning – barn
Takrolimus har används med eller utan induktion av antikroppar i samband med hjärttransplantation på barn.

Hos patienter utan induktion av antikroppar, om takrolimusbehandlingen sätts in intravenöst, är den rekommenderade startdosen 0,03-0,05 mg/kg/dygn, som kontinuerlig 24-timmars infusion, där målet är att nå en helblodskoncentration av takrolimus på 15-25 ng/ml. Patienterna bör konverteras till oral behandling så snart detta är kliniskt praktiskt. Den första dosen i den orala behandlingen bör vara 0,30 mg/kg/dygn, med början 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter induktion av antikroppar, om takrolimusbehandlingen inleds oralt, är den rekommenderade startdosen 0,10-0,30 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn
Takrolimusdoserna minskas oftast under tiden efter transplantationen. Förbättring av patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken av takrolimus och kan nödvändiggöra ytterligare dosanpassningar.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn
Ökade takrolimusdoser, tillägg av kortikosteroidbehandling och introduktion av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för hantering av episoder med avstötning.

Hos vuxna patienter som bytt till takrolimus bör en oral startdos om 0,15 mg/kg/dygn administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Hos barn som bytt till takrolimus bör en oral startdos om 0,20-0,30 mg/kg/dygn administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).
För information om byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – behandling mot avstötning, övriga allogena transplantat

Dosrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantationer baseras på begränsade data från prospektiva kliniska prövningar. Hos lungtransplanterade patienter

har takrolimus använts med en oral startdos om 0,10-0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter har takrolimus använts med en oral startdos på 0,2 mg/kg/dygn och hos tarmtransplanterade patienter med en oral startdos om 0,3 mg/kg/dygn.

Dosanpassning hos specifika patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosminskning kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla dalvärden för takrolimus inom det rekommenderade målintervallet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken av takrolimus är opåverkad av njurfunktionen krävs ingen dosanpassning. På grund av den nefrotoxiska risken med takrolimus rekommenderas emellertid noggrann monitorering av njurfunktionen (inklusive seriella serumkreatininkoncentrationer, beräkning av kreatininclearance och kontroll av urinutflöde).

Pediatrisk population

I allmänhet kräver barn doser som är 1½ - 2 gånger högre än dos erna för vuxna för att nå liknande blodnivåer.

Äldre

Det finns idag inga belägg för att dosen bör anpassas hos äldre patienter.

Byte från ciklosporin

Försiktighet bör iakttas vid byte från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad behandling (se avsnitt Varningar och

försiktighet. och Interaktioner). Takrolimusbehandling bör sättas in när man beaktat ciklosporinblodkoncentrationerna och patientens kliniska tillstånd. Doseringen bör skjutas upp om ciklosporinnivåerna är förhöjda. I praktiken innebär detta att takrolimusbehandling har satts in 12-24 timmar efter utsättning av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinblodnivåer bör fortgå efter bytet eftersom clearance av ciklosporin kan påverkas.

Målkoncentrationer, rekommendationer för dalvärden av helblod

Doseringen bör främst baseras på klinisk bedömning av avstötning och toleransen hos varje enskild patient.

Som ett hjälpmedel för att optimera dosen finns ett flertal immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod, inklusive en halvautomatiserad immunologisk mikropartikelenzymmetod (MEIA). Jämförelser mellan koncentrationer från publicerad litteratur och individuella värden i klinisk praxis bör utvärderas med försiktighet och man bör känna till den använda mätmetoden. I rådande klinisk praxis monitoreras helblodnivåer med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den postoperativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena för takrolimus bestämmas cirka 12 timmar efter den senaste dosen, alldeles före nästa dos. Frekvensen av kontrollen av blodnivån baseras på det kliniska behovet. Eftersom takrolimus är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan anpassningar i dosregimen syns i blodnivåerna. Dalvärden för blodet bör monitoreras cirka två gånger i veckan under den tidiga postoperativa perioden och sedan med jämna

mellanrum under underhållsbehandlingen. Dalvärden för takrolimus i blodet bör också kontrolleras efter dosanpassning, efter förändringar i den immunsuppressiva regimen eller efter samtidig tillförsel av substanser som kan förändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt Interaktioner).

Kliniska analysstudier tyder på att majoriteten av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att beakta patientens kliniska tillstånd vid tolkning av helblodnivåer.

Vid kliniskt bruk har helblodnivåerna i allmänhet varit mellan 5 och 20 ng/ml hos levertransplanterade patienter och mellan 10 och 20 ng/ml hos njur- och hjärttransplanterade patienter i den tidiga postoperativa perioden. Därefter, vid underhållsbehandling, har blodkoncentrationerna i allmänhet varit mellan 5 och 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplanterade patienter.

Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive oaktsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning har observerats. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive transplantatavstötning, eller andra biverkningar som skulle kunna vara en följd av antingen under- eller överexponering av takrolimus. Patienterna bör fortsätta med en enda beredningsform av takrolimus med motsvarande daglig dosregim. Förändringar i beredning eller regim bör endast ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Biverkningar).

Under den tidiga postoperativa perioden bör monitorering av följande parametrar genomföras rutinmässigt: blodtryck, EKG, neurologisk och visuell status, fasteblodsockernivå, elektrolyter (särskilt kalium), lever- och njurfunktionsprov, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Om kliniskt relevanta förändringar ses bör anpassning av den immunsuppressiva regimen övervägas.

Substanser med potential för interaktion

När substanser som har en potential att interagera (se avsnitt Interaktioner) - särskilt starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, rifabutin) - kombineras med takrolimus, bör blodnivåerna av takrolimus övervakas för att justera takrolimusdosen på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering.

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 Interaktioner).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (Hypericum perforatum) eller andra naturmedel bör undvikas vid användning av takrolimus på grund av risken för interaktioner som leder till minskning av blodets koncentration av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer

för takrolimus och risk för takrolimustoxicitet (se avsnitt Interaktion er).

Kombinerad tillförsel av ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet iakttas vid tillförsel av takrolimus till patienter som tidigare har givits ciklosporin (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Interaktioner).

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas (se avsnitt Interaktioner).
Vissa kombinationer av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan öka risken för dessa effekter (se avsnitt Interaktioner).

Vaccination

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

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Eftersom gastrointestinal perforation är en medicinskt signifikant händelse som kan leda till ett livshotande eller allvarligt tillstånd, bör lämpliga behandlingar övervägas omedelbart efter att misstänkta symtom eller tecken uppstår.
Eftersom blodnivåerna av takrolimus kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Vänsterkammarhypertrofi eller septumhypertrofi, rapporterat som kardiomyopati, har observerats i sällsynta fall. De flesta fallen har varit reversibla och har främst inträffat hos barn med dalvärden för blodkoncentrationer av takrolimus som varit mycket högre än de rekommenderade högsta nivåerna. Andra faktorer som visat sig öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar redan existerande hjärtsjukdom, användning av kortikosteroider, hypertoni, njur- eller leverdysfunktion, infektioner, vätskeansamling och ödem. Följaktligen bör högriskpatienter, särskilt små barn och de som står på avsevärd immunsuppression, monitoreras genom användning av sådana metoder som EKG, pre- och postoperativt (t.ex. initialt vid tre månader och därefter vid 9-12 månader). Om abnormiteter utvecklas bör dosminskning av takrolimus eller ändring av behandlingen 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, bl.a. QT-förlängning i anamnesen eller i släkten, kongestiv hjärtsvikt, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött långt QT-syndrom eller förvärvad QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, elektrolytrubbningar eller ökning av takrolimusexponeringen (se avsnitt Interaktioner).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Det finns rapporter om att patienter som behandlas med takrolimus utvecklar Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa tillstånd (se avsnitt Biverkningar). Patienter som bytt till takrolimusbehandling bör inte samtidigt få antilymfocytbehandling. Mycket unga (<2 år) EBV-VCA-negativa

barn har rapporterats ha ökad risk för att utveckla lymfoproliferativa tillstånd. Därför bör man tillförsäkra sig om EBV -VCA serologi innan behandling med takrolimus inleds i denna patientgrupp. Under behandling rekommenderas noggrann kontroll av EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå i månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

Liksom för andra potenta immunsuppressiva medel är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt Biverkningar).

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlats med takrolimus har rapporterats utveckla bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus uppvisar symtom som indikerar PRES, såsom huvudvärk, förändrad mental status, kramper och synrubbningar bör radiologisk undersökning genomföras (t.ex. MRI). Om PRES fastställs rekommenderas adekvat blodtryckskontroll och omedelbar utsättning av systemiskt takrolimus. De flesta patienter blir helt återställda 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.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

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

Ren erytrocytaplasi

Fall av ren erytrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus.

Hos samtliga patienter rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

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 Interaktioner). 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.

Hjälpämnen

Adport innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras genom leverenzymet CYP3A4. Det finns även belägg för gastrointestinal metabolism genom CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller naturmedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och kan genom detta öka eller minska blodnivåerna av takrolimus. Det rekommenderas därför starkt att blodnivåerna av takrolimus alltid

övervakas noggrant, liksom QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar när substanser som har potential att förändra CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att bibehålla liknande takrolimusexponering (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet).

Hämmare av metabolism

Kliniskt sett har följande substanser visat sig öka blodnivåerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol och isavukonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen av ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, vid användning med och utan dasabuvir), eller det CMV-antivirala letermovir, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och tyrosinkinashämmarna nilotinib och imatinib). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

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

In vitro har följande substanser visat sig vara potenta hämmare av takrolimusmetabolism: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin,

gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen, troleandomycin.

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

Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-medierad metabolism av takrolimus och därigenom öka koncentrationen av takrolimus i helblod.

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

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. NSAID, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Andra möjliga interaktioner som kan öka systemexponeringen för takrolimus är det prokinetiska medlet metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

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 Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet).

Inducerare av metabolism

Kliniskt sett har följande substanser visat sig minska blodnivåerna av takrolimus:

Starka interaktioner har observerats med rifampicin, fenytoin eller johannesört (Hypericum perforatum), vilket kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats med fenobarbital. Underhållsdoser av kortikosteroider har visat sig minska blodnivåerna av takrolimus.

Höga doser prednisolon eller metylprednisolon, administrerat för behandling av akut avstötning, har potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har potential att minska takrolimuskoncentrationer.

Samtidig administrering av takrolimus och metamizol, som ökar produktionen av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av takrolimus och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iakttas när metamizol och takrolimus administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

Svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin

Samtidig administrering kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt Varningar och försiktighet]. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt Dosering och administrationssätt]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andra läkemedel

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare. Vid samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att metaboliseras via CYP3A4, kan således metabolismen av dessa läkemedel påverkas.

Halveringstiden för ciklosporin förlängs när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppkomma. Av dessa anledningar rekommenderas inte kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus, och försiktighet bör iakttas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har använt ciklosporin (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet).

Takrolimus har visat sig öka blodnivån av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance av steroidbaserade preventivmedel, vilket leder till ökad hormonexponering, bör särskild försiktighet iakttas när man bestämmer preventivmetod.

Det finns begränsad kunskap om interaktioner mellan takrolimus och statiner. Tillgängliga data tyder på att farmakokinetiken hos statiner till stor del är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurdata har visat att takrolimus eventuellt kan minska clearance och öka halveringstiden av 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.

Övriga interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att ge nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter kan öka dessa effekter (t.ex. aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxasol+trimetoprim, NSAID, ganciklovir eller aciklovir).

Förhöjd nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen i samband med takrolimus.

Eftersom behandling med takrolimus kan associeras med hyperkalemi, eller kan öka redan existerande hyperkalemi, bör högt kaliumintag eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton) undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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.

Immunsuppressiva medel kan påverka svar på vaccination och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användning av levande vacciner bör undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Humandata visar att takrolimus kan passera genom placenta. Begränsade data 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 av spontan abort har dock rapporterats. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behandlingsbehovet 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 (särskilt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (före vecka 37) liksom för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, vilken emellertid normaliseras spontant.
Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Humandata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas, bör kvinnor inte amma under tiden de får takrolimus.

Fertilitet

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

Trafik

Takrolimus kan ge synrubbningar och neurologiska störningar. Dessa effekter kan förstärkas om takrolimus ges i samband med alkohol.

Biverkningar

Den biverkningsprofil som associeras med immunsuppressiva läkemedel är ofta svår att fastställa på grund av den underliggande sjukdomen och samtidig användning av flera olika läkemedel.

Många av läkemedelsbiverkningarna som nämns nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering verkar vara associerad med lägre incidens av läkemedelsbiverkningar jämfört med intravenös användning.

Lista över biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: 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); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Liksom är välkänt från andra potenta immunsuppressiva medel, har patienter som använder takrolimus ofta enökad infektionsrisk (virus, bakterier, svamp, protozoer). Förloppet hos redan

existerande infektioner kan förvärras. Både generella och lokala infektioner kan uppkomma.

Fall av CMV-infektion, BK-virusassocierad nefropati, liksom fall av JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive takrolimus.

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

Patienter som får behandling med immunsuppressiva medel har ökad risk för att utveckla maligniteter. Benigna såväl som maligna neoplasier inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa tillstånd och hudmaligniteter har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormalt prov på röda blodkroppar
Mindre vanliga: koagulopatier, onormala prov på koagulation och blödning, pancytopeni, neutropeni
Sällsynta: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypo-protrombinemi, trombotisk mikroangiopati
Ingen känd frekvens: ren erytrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som använder takrolimus (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Endokrina systemet
Sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition
Mycket vanliga: hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi
Vanliga: hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokalemi, hypokalcemi , hyponatremi,
vätskeansamling, hyperurikemi, minskad aptit, metabolisk acidos, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, andra onormala elektrolyter
Mindre vanliga: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatemi, hypoglykemi

Psykiska störningar
Mycket vanliga: sömnlöshet
Vanliga: ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, håglöshet, humörförändringar och -svängningar, mardrömmar, hallucinationer, psykiska problem
Mindre vanliga: psykotiska störningar

Centrala och perifera nervsystemet
Mycket vanliga: tremor, huvudvärk
Vanliga: kramper, förändrat medvetande, parestesi och dysestesi, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, störningar i nervsystemet
Mindre vanliga: koma, blödningar i centrala nervsystemet och cerebrovaskulära händelser, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språksvårigheter, amnesi
Sällsynta: hypertoni
Mycket sällsynta: myasteni

Ögon

Vanliga: dimsyn, fotofobi, ögonproblem
Mindre vanliga: grå starr
Sällsynta: blindhet
Ingen känd
frekvens: optisk neuropati

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus
Mindre vanliga: hypoakusi
Sällsynta: neurosensorisk dövhet
Mycket sällsynta: nedsatt hörsel

Hjärtat

Vanliga: ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
Mindre vanliga: ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt , kardiomyopatier,
ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning
Sällsynta: perikardiell effusion
Mycket sällsynta: *Torsades de Pointes*

Blodkärl

Mycket vanliga: hypertoni
Vanliga: blödning, tromboemboliska och ischemiska händelser, perifera kärlproblem,
hypotensiva kärlproblem
Mindre vanliga: infarkt, djup ventrombos i arm eller ben, chock

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, parenkymala lungproblem, pleuraeffusion, faryngit, hosta, nästäppa och inflammationer
Mindre vanliga: andnöd, problem i andningsvägarna, astma
Sällsynta: akut svår andningsinsufficiens (ARDS)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré, illamående
Vanliga: inflammatoriska tillstånd i magtarmkanalen, blödning och perforering i
magtarmkanalen, blödning i magtarmkanalen, stomatit och sår, ascites, kräkningar,
smärta i magtarmkanalen och buken, dyspeptiska tecken och symtom, förstoppning,
flatulens, uppblåsthet och utspänd buk, lös avföring, tecken och symtom i
magtarmkanalen
Mindre vanliga: paralytisk ileus, akut och kronisk pankreatit, gastroesofageal refluxsjukdom, nedsatt tömning av magsäcken
Sällsynta: subileus, pankreatiska pseudocystor

Lever och gallvägar

Vanliga: kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, kolangit
Sällsynta: leverartärtrombos, venocklusiv leversjukdom
Mycket sällsynta: leversvikt, gallvägsstenos

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pruritus, hudutslag, alopeci, akne, ökad svettning
Mindre vanliga: dermatit, ljuskänslighet
Sällsynta: toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)

Mycket sällsynta: Stevens Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, muskelspasmer, smärta i armar och ben, ryggsmärta
Mindre vanliga: ledproblem
Sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: nedsatt njurfunktion
Vanliga: njursvikt, akut njursvikt, oliguri, renal tubulär nekros, toxisk nefropati, onormal urinering, hemolytiskt uremiskt syndrom
Mindre vanliga: anuri, hemolytiskt-uremiskt syndrom
Mycket sällsynta: nefropati, blödande cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: dysmenorré och uterin blödning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: trötthet, feber, ödem, smärta och obehag, rubbad uppfattning om kroppstemperaturen
Mindre vanliga: multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, dålig temperaturtolerans, tryck över
bröstet, ryckningar, sjukdomskänsla
Sällsynta: törst, fall, känsla av trånga luftvägar, sår
Mycket sällsynta: ökad fettvävnad
Ingen känd frekvens: febril neutropeni

Undersökningar

Vanlig: avvikande leverenzymer och leverfunktion, ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Mindre vanlig: ökat blodamylas, avvikande EKG, avvikande hjärtfrekvens och puls, viktminskning, ökat laktatdehydrogenas i blodet
Mycket sällsynt: avvikande ekokardiogram, QT-förlängning i elektrokardiogram

Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer
Vanliga: primär transplantatdysfunktion

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning har observerats. Ett antal associerade fall av transplantatavstötning har rapporterats (frekvensen kan inte uppskattas från tillgängliga data).

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

Överdosering

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Flera fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkningar,

infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt S-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer.
Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering ska gängse understödjande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling sättas in.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12), vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till samt 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 särskilt bildningen av de cytotoxiska lymfocyt er, 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 publicerade data för övriga primära organtransplantationer

Takrolimus har utvecklats till en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt läkemedel 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. Effektresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

I en interimsanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus sattes in 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, broncholitis obliterans-syndrom (2,86% mot 8,57%).

Överlevnaden efter 1 år var 80,8% i takrolimus- och 83% i ciklosporingruppen (Treede et al., 3rdCIC San Diego, US, 2004; Abstract 22).

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus sattes in 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 sattes in 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 eftersträvade dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1% i takrolimus- mot 79,2% i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningsreaktioner 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 omfattande 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades dessa till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvade 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 eftersträvade 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).

Farmakokinetik

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Efter oral administrering av takrolimuskapslar nås maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter verkar takrolimus absorberas kontinuerligt under en längre period med relativt flack absorptionsprofil. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20-25%.

Efter oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till levertransplanterade patienter nåddes steady-state koncentrationer av takrolimus inom 3 dagar för majoriteten av patienterna.

Hos friska vuxna har Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg och Tacrolimus 5 mg hårda kapslar visat sig vara bioekvivalenta vid administrering av ekvivalent dos.

Både hastighet och absorptionsgrad för takrolimus är störst under tillstånd med fasta. Närvaro av föda minskar både hastighet och absorptionsgrad av takrolimus, effekten är mest uttalad efter

måltid med högt fettinnehåll. Effekten av måltid med mycket kolhydrater är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplanterade patienter minskades den orala biotillgängligheten av takrolimus när medlet administrerades efter en måltid med måttligt fettinnehåll (34% av kalorierna). Minskningar i AUC (27%) och C_{max} (50%) och ökning till t_{max} (173%) i helblod var tydliga.

I en studie på stabila njurtransplanterade patienter som administrerats takrolimus omedelbart efter en standardmässig kontinental frukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad.
Minskningar i AUC (2 till 12%) och C_{max} (15 till 38%) och en ökning till t_{max} (38 till 80%) i helblod var tydlig.

Gallflödet påverkar inte absorptionen av takrolimus.

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 kan beskrivas som ett bifasiskt förlopp efter intravenös infusion hos människa.

Takrolimus är starkt bundet till erytrocyter 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 i kroppen. 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 är en substans med lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknat från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplanterade patienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Barn som genomgått levertransplantation har en ungefär dubbelt så hög totalclearance som vuxna levertransplanterade patienter. Faktorer som låga hematokrit- och proteinnivåer, vilka resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance värden som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är den genomsnittliga halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation var genomsnittet 11,7 timmar respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplanterade patienter. Ökad clearance hastighet bidrar till den kortare halveringstiden som observerats hos transplanterade patienter.

Metabolism och biotransformation

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseras också i betydande omfattning 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 ^{14}C-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 utsöndring och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

Prekliniska uppgifter

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 intravenöst som en snabb infusion/bolusinjektion med en dos på 0,1–1,0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras hos några djurarter. De högsta koncentrationerna i blod med dessa doser var över 150 ng/ml, vilket är mer än 6 gånger högre än de genomsnittliga högsta koncentrationerna som observerats med takrolimus vid 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 dos er 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 råtta.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Adport, 0,5 mg, hårda kapslar
En hård kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 46,1 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 0,75 mg, hårda kapslar
En hård kapsel innehåller 0,75 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 69,1 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 1 mg, hårda kapslar
En hård kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 45,0 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 2 mg, hårda kapslar
En hård kapsel innehåller 2 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 90,0 mg laktos (som monohydrat).

Adport, 5 mg, hårda kapslar

En hård kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 225,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos (E464)
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Hård gelatinkapsel:

0,5 mg kapsel

Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaurat
Gul järnoxid (E172)

0,75 mg kapsel

Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Briljantblått FCF (E133)

Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

1 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaurat
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

2 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Briljantblått FCF (E133)
Shellack (E904)
Propylenglykol (E1520)
Kaliumhydroxid (E525)
Svart järnoxid (E172)

5 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaurat
Röd järnoxid (E172)

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för takrolimus (vattenfri) är framtagen av företaget Astellas Pharma för Advagraf, Modigraf, Prograf, Protopy

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av takrolimus (vattenfri) kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.
Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att takrolimus (vattenfri) är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Takrolimus (vattenfri) har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification
Predicted Environmental Concentration (PEC)
PEC in water is calculated according to the following formula:
PEC [µg/L] = $(A*10^9 *(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1,5*10^{-6}$ *A(100-R)
PEC = **0,0019 µg/L**

A: 12,34 kg (sold amount API in Sweden year 2019 from IMS Health).

R: 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by voloatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 since no data is available.
P: $9*10^6$ (number of inhabitants in Sweden)
V: 200 L/day (volume of wastewater per capita and day) (ECHA default) (Ref.1)
D: 10 (factor for dilution of wastewater by surface water flow) (ECHA default) (Ref.1)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of tacrolimus is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

LogP for tacrolimus is reported as 2.7 (Ref.2) and is therefore concluded to have a low potential to bioaccumulate (Ref.3).

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessement. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_
2. Pubchem, National Library of Medicine, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tacrolimus#section=Che accessed 26-Mar-2021
3. Guidance to regulation (EC) No1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. European Chemical Agency, http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/clp_en.pdf

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet av påsen: 12 månader. Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Kapsel, hård

0,5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och elfenbensvit hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

0,75 mg hårda kapslar

Ljusgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med ”0,75 mg” tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

1 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och ljusbrun hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

2 mg hårda kapslar
Mörkgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med ”2 mg” tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

5 mg hårda kapslar
Ogenomskinlig, vit och orange hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 15,8 mm).

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 0,5 mg Ogenomskinlig, vit och elfenbensvit hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).
50 kapsel/kapslar blister, 559:67, F
Kapsel, hård 0,75 mg Ljusgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med ”0,75 mg” tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).
50 kapsel/kapslar blister, 606:94, F
Kapsel, hård 1 mg Ogenomskinlig, vit och ljusbrun hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).
50 kapsel/kapslar blister, 863:07, F
Kapsel, hård 2 mg Mörkgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med ”2 mg” tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).
50 kapsel/kapslar blister, 1231:51, F
Kapsel, hård 5 mg Ogenomskinlig, vit och orange hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 15,8 mm).
50 kapsel/kapslar blister, 4015:-, F