

Envarsus

R_x (F)

Chiesi Pharma

Depottablett 4 mg

(Oval, vit till benvit odragerad tablett, präglad med "4" på den ena sidan och "TCS" på den andra.)

Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare.

Aktiv substans:

Takrolimus (vattenfri)

ATC-kod:

L04AD02

Läkemedel från Chiesi Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Envarsus depottablett 0,75 mg, 1 mg och 4 mg

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

*Subventioneras endast för patienter som inte är lämpliga för
behandling med takrolimus med dosering två gånger dagligen.*

Texten är baserad på produktresumé: 01/2023.

Indikationer

Profylax mot transplantationsavstötning hos vuxna mottagare av njur- eller levertransplantat.

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Överkänslighet mot andra makrolider.

Dosering

Envarsus är en oral formulering av takrolimus som tas en gång per dag. Takrolimusbehandling kräver noggrann övervakning av adekvat utbildad och utrustad personal. Förskrivning av detta läkemedel och förändringar i immunsuppressiv behandling ska endast sättas in av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och vården av transplantationspatienter.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte av takrolimus formulerat för omedelbar frisättning eller som depot utgör en säkerhetsrisk. Detta kan leda till att transplantatet avstöts eller till ökad incidens av biverkningar, inklusive för svag eller för stark immunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i systemisk exponering för takrolimus. Patienter bör behandlas med en och samma formulering av takrolimus med motsvarande dagliga dosregim; förändringar i formuleringen eller regimen får

endast äga rum under noggrann ledning av en transplantationsspecialist (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). Efter överföring till en alternativ formulering måste man övervaka läkemedelskoncentrationerna i blodet och göra dosjusteringar för att säkerställa att systemisk exponering för takrolimus upprätthålls.

Dosering

De rekommenderade initiala doserna som presenteras nedan är endast avsedda att tjäna som riktlinje. Takrolimus administreras rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa perioden. Dosen kan variera beroende på vilken immunsuppressiv regim som valts.

Doseringen av Envarsus ska primärt baseras på kliniska bedömningar av avstötning och tolerabilitet individuellt för varje patient, med stöd av kontroller av läkemedelskoncentrationen i blodet (se nedan under "Terapeutisk läkemedelsmonitorering"). Om kliniska tecken på avstötning observeras bör man överväga att ändra den immunsuppressiva regimen.

Eftersom takrolimus är en substans med låg clearance kan det ta flera dagar att uppnå steady state efter justering av dosregimen.

För att förhindra transplantatavstötning måste immunsuppression upprätthållas; följaktligen går det inte att ange någon gräns för den orala behandlingens varaktighet.

Doserna av Envarsus minskas vanligtvis efter transplantationen. Om patientens tillstånd förändras efter transplantationen kan

farmakokinetiken för takrolimus förändras vilket kan medföra behov av ytterligare dosjusteringar.

Glömd dos

En glömd dos ska tas snarast möjligt samma dag. En dubbel dos ska inte tas nästa dag.

Profylax mot avstötning efter njurtransplantation

Envarsus-behandling ska inledas med en dos på 0,17 mg/kg/dag som administreras en gång per dag på morgonen. Administrering ska inledas inom 24 timmar efter slutförd operation.

Profylax mot avstötning efter levertransplantation

Envarsus-behandling ska inledas med en dos på 0,11-0,13 mg/kg/dag som administreras en gång per dag på morgonen. Administrering ska inledas inom 24 timmar efter slutförd operation.

Överföring från Prograf- eller Advagraf-behandling till

Envarsus-behandling – patienter som fått ett allotransplantat

Envarsus kan **inte** bytas ut mot andra befintliga läkemedel som innehåller takrolimus (med omedelbar frisättning eller som depotläkemedel) på basis av lika dos.

Patienter som fått ett allotransplantat och behandlas två gånger dagligen med Prograf (omedelbar frisättning) eller Advagraf (en gång dagligen) och behöver överföras till Envarsus en gång dagligen ska överföras på basis av en total daglig dos på 1:0,7 (mg:mg) och underhållsdosen av Envarsus ska därför vara 30 % lägre än dosen av Prograf eller Advagraf.

Hos stabila patienter som överfördes från takrolimusprodukter med omedelbar frisättning (två gånger dagligen) till Envarsus (en gång

dagligen) på basis av en total daglig dos på 1:0,7 (mg:mg), var den systemiska exponeringen för takrolimus (AUC_{0-24}) likartad med den för takrolimus med omedelbar frisättning. Relationen mellan dalvärden för takrolimus (C_{24}) och systemisk exponering (AUC_{0-24}) för Envarsus är likartad med den för takrolimus med omedelbar frisättning. Inga studier har utförts på överföring av patienter från Advagraf till Envarsus, men data från friska frivilliga studiedeltagare tyder på att samma överföringsförhållande som från Prograf till Envarsus borde gälla.

Vid överföring från takrolimusprodukter med omedelbar frisättning (t.ex. Prograf-kapslar) eller Advagraf-kapslar med fördröjd frisättning till Envarsus, ska dalvärdena mätas före överföring och inom två veckor efter överföring. Dosjusteringar ska göras för att bibehålla en likvärdig systemisk exponering efter bytet. Det bör noteras att svarta patienter kan behöva en högre dos för att uppnå de önskade dalvärdena.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet måste iakttas vid överföring av patienter från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Behandling med takrolimus ska sättas in efter beaktande av koncentrationen av ciklosporin i blodet och patientens kliniska tillstånd. Dosering ska senareläggas om nivåerna av ciklosporin i blodet är förhöjda. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling

satts in 12 till 24 timmar efter utsättningen av ciklosporin. Kontrollerna av nivåerna av ciklosporin i blodet ska fortsätta efter överföring eftersom clearance av ciklosporin kan påverkas.

Behandling av allotransplantataavstötning

Höjda doser av takrolimus, kompletterande behandling med kortikosteroider och introduktion av korta kurer med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Om tecken på toxicitet noteras, t.ex. svåra biverkningar (se avsnitt Biverkningar), kan man behöva sänka dos en av Envarsus.

Behandling av allotransplantataavstötning efter njur- eller levertransplantation

Vid överföring från andra immunsuppressiva läkemedel till takrolimus en gång dagligen, ska behandlingen börja med den initiala orala dos som rekommenderas vid njur- respektive levertransplantation för profylax av transplantataavstötning.

Terapeutisk läkemedelsmonitorering

Dosering ska främst baseras på kliniska bedömningar av avstötning och tolerabilitet för varje enskild patient med understöd av kontroller av dalvärdena för takrolimus i helblodet.

Som stöd för att optimera dosering finns det ett flertal immunanalyser att tillgå för bestämning av koncentrationerna av takrolimus i helblod. Jämförelser av koncentrationer från den publicerade litteraturen med individuella värden i klinisk praxis ska bedömas med noggrannhet och kunskap om de analysmetoder som används. I dagens kliniska praxis kontrolleras

helblodsnivåerna med hjälp av immunanalysmetoder. Förhållandet mellan dalvärdena för takrolimus och systemisk exponering (AUC_{0-24}) är väl korrelerat och är likartat mellan formuleringarna med omedelbar frisättning och Envarsus.

Dalvärdena för takrolimus i blodet ska kontrolleras under perioden efter transplantationen. Dalvärdena för takrolimus i blodet ska fastställas cirka 24 timmar efter dosering av Envarsus, strax före nästa dos. Dessutom ska dalvärdena för takrolimus i blodet kontrolleras noggrant efter överföring mellan olika takrolimusprodukter, dosjusteringar, förändringar i immunsuppressivregimen eller samadministrering av substanser som kan förändra helblodskoncentrationerna av takrolimus (se avsnitt Interaktioner). Frekvensen av blodnivåkontroller ska baseras på kliniska behov. Eftersom takrolimus är en substans med låg clearance kan det ta flera dagar efter justeringar av Envarsus-dosregimen innan målet för steady state har uppnåtts.

Data från kliniska studier tyder på att de flesta patienter kan behandlas framgångsrikt om dalvärdena för takrolimus i blodet hålls under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att beakta patientens kliniska tillstånd vid bedömning av helblodsnivåerna. I kliniskt bruk har dalvärdena i helblod i allmänhet legat i området 5–20 ng/ml hos njurtransplantationspatienter i den tidiga perioden efter transplantationen och 5–15 ng/ml under påföljande underhållsbehandling.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (> 65 år)

För närvarande finns det inga belägg som tyder på att dosen behöver justeras hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan vara nödvändig för patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att kunna upprätthålla dalvärdena för takrolimus i blodet inom det rekommenderade målintervall.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken för takrolimus är opåverkad av njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik) krävs ingen dosjustering. På grund av takrolimus nefrotoxiska potential rekommenderas emellertid noggranna kontroller av njurfunktionen (inklusive upprepade kontroller av kreatininkoncentrationer i serum, beräkning av kreatininclearance och mätning av urinproduktion).

Etnisk tillhörighet

Jämfört med kaukasier kan svarta patienter behöva högre takrolimusdoser för att uppnå likartade dalvärden. I kliniska studier blev patienter som överfördes från Prograf två gånger dagligen överförda till Envarsus vid 1:0,85 (mg:mg).

Kön

Det saknas belägg för att manliga och kvinnliga patienter skulle kräva olika doser för att uppnå likartade dalvärden.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Envarsus för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Envarsus är en oral formulering av takrolimus som ges en gång dagligen. Det rekommenderas att den orala dagliga dosen av Envarsus administreras en gång dagligen på morgonen.

Tabletterna ska sväljas hela med vätska (helst vatten) omedelbart efter avlägsnandet från blistret. Envarsus ska i allmänhet tas på fastande mage för att man ska uppnå maximal absorption (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter ska informeras om att inte svälja torkmedlet.

Varningar och försiktighet

Medicineringsfel, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte av takrolimusformuleringar med omedelbar frisättning eller som depotläkemedel, har setts med takrolimus. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive transplantatavstötning, eller andra biverkningar som kan bero på antingen under- eller överexponering av takrolimus. Patienter ska underhållsbehandlas med en en och samma formulering av takrolimus med den motsvarande dagliga dosregimen; förändringar av formulering eller regim ska endast äga rum under noggrann ledning av en transplantationsspecialist (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

För behandling av allotransplantatavstötning som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel hos vuxna patienter finns det ännu inga kliniska studier tillgängliga för depotformuleringen av Envarsus.

För profylax av transplantatavstötning hos vuxna mottagare av hjärt-, lung-, pankreas- eller tarmallotransplantat finns det ännu inga kliniska data för Envarsus.

Under den initiala perioden efter transplantation ska kontroller av följande parametrar göras rutinmässigt: blodtryck, EKG, neurologiskt status och synstatus, fastande blodglukosnivåer, elektrolyter (särskilt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiparametrar, koagulationsvärden och plasmaproteinbestämningar. Om kliniskt relevanta förändringar ses, bör justeringar av den immunsuppressiva regimen 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 Interaktioner).

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, itrakonazol, 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 simultana 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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

Växtbaserade produkter

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) ska undvikas medan man tar takrolimus på grund av risken för interaktioner som leder till en sänkning av både koncentrationerna i blodet och den terapeutiska effekten av takrolimus (se avsnitt Interaktioner).

Övriga interaktioner

Kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas och försiktighet vidtas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har fått ciklosporin (se avsnitt Dosering och Interaktioner).

Högt kaliumintag eller kaliumsparande diuretika ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Vissa kombinationer av takrolimus och substanser med konstaterat neurotoxiska effekter kan öka risken för dessa effekter (se avsnitt Interaktioner).

Immunsuppressiva läkemedel kan påverka svaret på vaccination, och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användningen av levande, försvagade vacciner ska 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 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.

Gastrointestinala sjukdomar

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Eftersom gastrointestinal perforation är en medicinskt viktig händelse som kan leda till ett livshotande eller allvarligt tillstånd bör adekvat behandling övervägas så snart misstänkta symtom eller tecken uppstår.

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

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 trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS))

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 trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom).

Hjärtsjukdom

Ventrikulär hypertrofi eller hypertrofi av septum, rapporterat som kardiomyopater, har setts i sällsynta fall hos patienter som behandlats med takrolimus. De flesta fall har varit reversibla, och uppkommit med dalvärden för takrolimus i blodet som varit mycket högre än de rekommenderade maximala nivåerna. Andra faktorer som har observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd innefattade befintlig hjärtsjukdom, kortikosteroidanvändning, hypertoni, njur- eller leverdysfunktion, infektioner, vätskeöverbelastning och ödem. Därför ska högriskpatienter som får betydande immunsuppression övervakas med t.ex. ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan vid 9–12 månader). Om avvikelser utvecklas bör man överväga att sänka dosen av takrolimus eller att byta behandling till ett annat immunsuppressivt medel. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet men tillsvidare saknas väsentliga belägg för att det orsakar *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas för patienter med diagnostiserat eller misstänkt medfött långt QT-syndrom.

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Det har rapporterats att patienter som behandlas med takrolimus utvecklat Epstein-Barrvirus-(EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar (se avsnitt Biverkningar). En kombination av immunsuppressiva läkemedel, t.ex. antilymfocytiska antikroppar (t.ex. basiliximab, daklizumab), som ges samtidigt ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa störningar. EBV-viral kapsidantigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats löpa en ökad risk för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar. I denna patientgrupp ska därför EBV-VCA-serologin fastställas innan behandling med Envarsus inleds. Under behandling

rekommenderas noggranna kontroller av EBV-PCR (polymeraskedjereaktion). Positiv EBV-PCR kan kvarstå i månader och tyder som sådant inte på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

I likhet med andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt Biverkningar).

I likhet med andra immunsuppressiva medel ska man, beroende på den potentiella risken för maligna hudförändringar, begränsa exponering för solljus och UV-ljus genom att bära skyddande kläder och använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva medel, inklusive Envarsus, löper ökad risk för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner (med bakterier, svamp, virus och protozoer) t.ex. CMV-infektion, BK-virusassocierad nefropati och JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). 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 är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkare måste beakta i differentialdiagnosen av immunsupprimerade patienter med allt sämre lever- eller njurfunktion eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Det har rapporterats att patienter som behandlats med takrolimus har utvecklat PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom). Om patienter som tar takrolimus uppvisar symptom som indikerar PRES. t.ex. huvudvärk, förändrat psykiskt status, krampanfall och synstörningar, ska en radiologisk undersökning (t.ex. MRT) göras. Om PRES diagnostiseras tillråds adekvat kontroll av blodtryck och krampanfall, samt omedelbar utsättning av systemiskt takrolimus. De flesta patienter återhämtar sig helt efter det att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ren erythrocytaplasi

Fall av ren erythrocytaplasi (pure red cell aplasia, PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Alla patienter rapporterade riskfaktorer för PRCA, t.ex. parvovirus B19-infektion, bakomliggande sjukdom eller samtidigt läkemedel som associeras med PRCA.

Särskilda populationer

Det finns begränsad erfarenhet när det gäller icke-vita patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. retransplantation, belägg för panelreaktiva antikroppar, PRA). Dosreduktion kan vara nödvändig hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering)

Hjälpämnen

Envarsus innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras av hepatiskt CYP3A4. Det finns även evidens för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade produkter som har konstaterats hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därigenom öka eller minska nivåerna av takrolimus i blodet. På samma sätt kan utsättande av sådana läkemedel eller växtbaserade produkter 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 Dosering och Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet].	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas [se

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	<i>avsnitt Varningar och försiktighet].</i>
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska eller neurotoxiska 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. ketokonazol, itraakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin,	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann	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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och 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	övervakning [se avsnitt Varningar och försiktighet] Snabba och kraftiga ökningar av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1–3 dagar efter samtidig administrering, trots en 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	CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos 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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad.	takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
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	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt Varningar och försiktighet]. 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 Dosering]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som 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 Varningar och försiktighet].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt Dosering]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Starka CYP3A4-inducerare:	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i	Det rekommenderas att samtidig användning undviks.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	helblod och öka risken för avstötning [<i>se avsnitt Varningar och försiktighet</i>]. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1-2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1-2 veckor efter att behandlingen avslutats.	Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusdos 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-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimusdosen

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se <i>avsnitt Varningar och försiktighet</i>].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se <i>avsnitt Dosering</i>]. 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 <i>avsnitt Dosering</i>]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID,	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika	aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering</i>].
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cisaprid, 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 [<i>se avsnitt Dosering</i>]. 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 [<i>se avsnitt Varningar och försiktighet</i>].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering</i>]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Höga doser prednisolon 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 eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	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
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 [<i>se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet</i>].

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

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 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.

Effekten av takrolimus på metabolismen för andra läkemedel

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare; därför kan samtidig användning av takrolimus och läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 påverka metabolismen av sådana läkemedel.

Halveringstiden för ciklosporin förlängs när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan det uppstå synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter. Av dessa skäl rekommenderas inte kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus, och försiktighet måste vidtas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har fått ciklosporin (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Takrolimus har visat sig öka nivåerna av fenytoin i blodet. Eftersom takrolimus kan minska clearance av steroidbaserade preventivmedel vilket leder till ökad hormonexponering, ska särskild försiktighet iakttas vid beslut om preventivmetoder. Kunskapen är begränsad om interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken för statiner till största delen är opåverkad av samtidig administrering av takrolimus.

Djurdata har visat att takrolimus potentiellt skulle kunna minska clearance och öka halveringstiden för pentobarbital och antipyrin.

Mykofenolsyra

Försiktighet ska 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 leder till kliniskt skadliga effekter

Immunsuppressiva läkemedel kan påverka svaret på vaccination, och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användningen av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna

Graviditet

Data från människor visar att takrolimus passerar placenta. Begränsade data från mottagare av transplanterade organ visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på förloppet och utfallet av graviditeten under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Missfall har emellertid rapporterats. Hittills är inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Takrolimusbehandling kan övervägas för gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när den uppfattade nyttan rättfärdigar den potentiella risken för fostret. I

fall av exponering *in utero* rekommenderas övervakning av det nyfödda barnet avseende potentiella biverkningar av takrolimus (särskilt effekter på njurarna). Det finns en risk för prematur förlossning (< 37 veckor) (incidensen var 66 av 123 födslar, d.v.s. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) liksom för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidensen var 8 av 111 nyfödda, d.v.s. 7,2 %), vilket emellertid normaliseras spontant. Hos råttor och kaniner orsakade takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska hos modern (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Data från människor visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma medan de får Envarsus.

Fertilitet

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat spermieantal och minskad spermiemotilitet sågs hos råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Envarsus kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Takrolimus kan ge upphov till visuella och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas om Envarsus administreras i samband med alkohol.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Frekvensen för biverkningar definieras på följande sätt: 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 frekvensgrupp enligt fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Patienter som får takrolimus är frekvent utsatta för ökad risk för infektioner (av virus, bakterier, svampar eller protozoer). Förloppet för befintliga infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

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

Benigna, maligna och ospecificerade neoplasier (inklusive cystor och polyper)

Patienter som behandlas med immunsuppressiva medel löper ökad risk att utveckla maligniteter. Benigna såväl som maligna neoplasier inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och hudmaligniteter har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Immunsystemet

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

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Blodet och lymf systemet</u>		anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala resultat vid analyser av röda blodceller, leukocytos	koagulopatier, pancytopeni, neutropeni, onormala resultat vid analyser av koagulation och blödning, trombotisk mikroangiopati	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombemi		ren erytrocyt-aplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni
				hirsutism		

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>Endokrina systemet</u>						
<u>Metabolism och nutrition</u>	diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi	anorexi, metaboliska acidoser, övriga elektrolytstörningar, hyponatriemi, vätskeöverbelastning, hyperurikemi, hypomagnesiemi, hypokalemi, hypokalcemi, nedsatt aptit, hyperkolesterolem	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinem, hyperfosfatemi			

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		mi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi				
<u>Psykiska störningar</u>	sömnsvårigheter	förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom, hallucination, psykiska störningar, depressiv sinnesstämning, rubbningar och störning	psykotisk störning			

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		är i stämning släget, mardrömmar				
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	huvudvärk, tremor	störning är i nervsystemet, krampanfall, störning är i medvetandegrad, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga	encefalopati, blödningar i centrala nervsystemet och cerebrovaskulära händelser, koma, avvikande tal och språk, paralyser och pares, amnesi	hypertoni	myasteni	posterior t reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
<u>Ögon</u>			katarakt	blindhet		

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		ögonstörningar, dimsyn, fofobi				optisk neuropati
<u>Öron och balansorgan</u>		tinnitus	hypoakusi	neurosensorisk dövhet	nedsatt hörsel	
<u>Hjärtat</u>		iskemiska kransartär-sjukdomar, takykardi	hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopati, ventrikulär hypertrofi, palpitationer	perikardieffusion	<i>Torsades de pointes</i>	
<u>Blodkärl</u>	hypertension	tromboemboliska och	djupa venösa trombos i extremiteterna			

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		ischemiska händelser, vaskulära hypotensiva sjukdomar, hemorragi, sjukdomar i perifera kärl	tet, chock, infarkt			
<u>Andningsvägar, bröstkorget och mediastinum</u>		sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleurautgjutning, hosta, faryngit, nästäppa och infla	andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma	akut andnödssyndrom		

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		mmation er				
<u>Magtarmkanalen</u>	diarré, illamåen de	gastrointestinala tecken och symtom, kräkning, gastrointestinal och abdominal smärta, gastrointestinala inflammatoriska tillstånd, gastrointestinala blödningar, gastrointestinal ulceration och perforati	akut och kronisk pankreatit, peritonit, paralytisk ileus, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad gastrisk tömning	pseudocysta i pankreas, subileus		

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		on, ascites, stomatit och ulceration, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvällning och utspändhet, lös avföring				
<u>Lever och gallvägar</u>		rubbningsar i gallgången, hepatocellulär skada och hepa		venoocklusiv leversjukdom, trombos i leverartär	leversvikt	

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		tit, kolestas och gulsot				
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning	dermatit, ljuskänslighet	toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)	Stevens-Johnsons syndrom	
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>		artralgi, ryggsmärta, muskelkramp, smärta i extremitet	ledsjukdomar	nedsatt rörlighet		
<u>Njurar och urinvägar</u>	nedsatt njurfunktion	njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, renal tubulär nekr	hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri		nefropati, hemorragisk cystit	

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		os, urinavvik elser, oliguri, symtom i blåsa och urinrör				
<u>Reproduktions-organ och bröstkörtel</u>			dysmenorré och uterinblödning			
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringen-sättet</u>		febersjukdomar, smärta och obehag, asteniska tillstånd, ödem, störd uppfattning av kroppst	influensa liknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multipel organsvikt, känsla av tryck över	fall, sår, trånghet i bröstet, törst	ökning av fettvävnad	

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		temperatur	bröstet, temperatur-intolerans			
<u>Undersökningar</u>	onormala resultat på leverfunktionstest	förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, viktökning	förhöjt blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls, viktminskning, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet		onormalt ekkokardiogram	
<u>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>		nedsatt funktion hos primärt transplanterat				

Organsystem	Biverkningsfrekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<u>plikationer</u>						

Medicineringsfel, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte av takrolimusformuleringar med omedelbar frisättning eller som depotläkemedel, har setts. Ett antal associerade fall av transplantatavstötning har rapporterats.

I kliniska studier på njurtransplantationspatienter som fick Envarsus var de mest frekventa biverkningarna (hos minst 2 % av patienterna) tremor, diabetes mellitus, förhöjt blodkreatinin, urinvägsinfektion, hypertoni, BK-virusinfektion, nedsatt njurfunktion, diarré, toxicitet mot olika ämnen och toxisk nefropati av vilka det är känt att samtliga har förekommit i respektive patientpopulation under immunsuppressiv behandling. Totalt sett verkar det inte finnas någon signifikant skillnad i mönstret för biverkningar som misstänks ha ett orsakssamband med studieläkemedlet mellan Envarsus en gång dagligen och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (Prograf). Bland de mest frekventa biverkningarna (hos minst 2 % av patienterna) i kliniska studier på levertransplantationspatienter som fick Envarsus förekom tremor, huvudvärk, trötthet, hyperkalemi, hypertoni, njursvikt, förhöjt blodkreatinin, yrsel, hepatit C, muskelspasmer, tinea-infektion, leukopeni, sinuit och övre luftvägsinfektion (ÖLI). Det är känt att alla dessa förekommer i

respektive patientpopulation under immunsuppressiv behandling. Precis som för mottagare av njurtransplantat, verkar det inte finnas någon meningsfull skillnad i mönstret för misstänkta läkemedelsbiverkningar mellan Envarsus en gång dagligen och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (Prograf).

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

Överdoser

Erfarenheten från överdosering är begränsad. Flera fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats med takrolimus. Symtomen har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, letargi och förhöjda nivåer av ureakväve, serumkreatinin och alaninaminotransferas i blodet. Det finns ingen specifik antidot mot takrolimusbehandling att tillgå. Om överdosering sker, ska allmänna stödjande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling ska sättas in.

Baserat på dess höga molekylvikt, dåliga vattenlöslighet och omfattande bindning till erythrocyter och plasmaprotein, förväntas det att takrolimus inte kan dialyseras. Hos enstaka patienter med mycket höga nivåer i plasma har hemofiltration eller

hemodiafiltration varit effektivt för att sänka toxiska koncentrationer. I fall av oral intoxikation kan magsköljning och/eller användningen av adsorbenter (t.ex. aktivt kol) vara till hjälp om de används kort efter intaget.

Det bör dock noteras att det inte finns några direkta erfarenheter med överdosering av Envarsus.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

På molekylnivå förefaller effekterna av takrolimus förmedlas genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12) vilket ansvarar för den intracellulära ansamlingen av substansen.

FKBP12-takrolimuskomplexet binds specifikt och kompetitivt till och hämmar calcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av kanalerna för överföring av T-cellssignalen, och förhindrar därigenom transkription av en åtskild uppsättning av cytokingener.

Farmakodynamisk effekt

Takrolimus är ett mycket potent immunsuppressivt medel och har beprövad aktivitet i både *in vitro*- och *in vivo*-experiment.

I synnerhet hämmar takrolimus bildandet av cytotoxiska lymfocyter, vilka främst är ansvariga för transplantatavstötning. Takrolimus undertrycker T-cellsaktivering och proliferation av B-celler som är beroende av T-hjälparceller, liksom bildandet av lymfokiner (t.ex. interleukin-2, -3 och γ -interferon) och uttrycket av interleukin-2-receptorn.

Klinisk effekt och säkerhet

Resultat från kliniska studier som utförts med takrolimus en gång dagligen

Njurtransplantation

Effekt och säkerhet för Envarsus och Prograf, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF), kortikosteroider och IL-2-receptorantagonist enligt behandlingsstandarden, jämfördes i en randomiserad, dubbelblind double-dummy-studie på 543 de novo-njurtransplantationsmottagare.

Procentandelen patienter som hade en eller mer än en episod av kliniskt misstänkt eller behandlad avstötning under den 360 dagar långa studien var 13,8 % för Envarsus-gruppen (N=268) och 15,6 % för Prograf-gruppen (N=275). Händelsefrekvensen för centralt avläst, biopsibekräftad akut avstötning (BPAR) under den 360 dagar långa studien var 13,1 % i Envarsus-gruppen (N=268) och 13,5 % i Prograf-gruppen (N=275). Incidensen för behandlingssvikt uppmätt som sammansatt effektmått av dödsfall, transplantatförlust, centralt avläst BPAR och bortfall från uppföljning var 18,3 % i Envarsus-gruppen och 19,6 % i Prograf-gruppen. Behandlingsskillnaden (Envarsus-Prograf) var -1,35 % (95 % konfidensintervall [-7,94 %, 5,27 %]). Fatale biverkningar som berodde på behandlingen förekom hos 1,8 % av Envarsus-patienterna och 2,5 % av Prograf-patienterna.

Effekt och säkerhet för Envarsus och Prograf, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) eller mykofenolatsnatrium (MPS) och kortikosteroider, jämfördes hos 324 stabila mottagare av njurtransplantat. Händelsefrekvensen för lokalt avläst BPAR under den 360 dagar långa studien var 1,2 % i Envarsus-gruppen (N=162) efter överföring från Prograf vid ett dosförhållande på 1:0,7 (mg:mg) och 1,2 % i gruppen som stod kvar på Prograf

(N=162). Incidensen för behandlingsvikt uppmätt som sammansatt effektmått av dödsfall, transplantatförlust, lokalt avläst BPAR och bortfall från uppföljning var 2,5 % i både Envarsus- och Prograf-grupperna. Behandlingsskillnaden (Envarsus mot Prograf) var 0 % (95 % konfidensintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Incidensen för behandlingssvikt med användning av samma sammansatta effektmått med centralt avläst BPAR var 1,9 % i Envarsus-gruppen och 3,7 % i Prograf-gruppen (95 % konfidensintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Fatale biverkningar som berodde på behandlingen förekom hos 1,2 % av Envarsus-patienterna och 0,6 % av Prograf-patienterna.

Levertransplantation

Farmakokinetik, effekt och säkerhet för Envarsus och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, båda i kombination med kortikosteroider, jämfördes hos 117 mottagare av levertransplantat, av vilka 88 behandlades med Envarsus. I de novo-levertransplantationsstudien behandlades 29 patienter med Envarsus. Händelsefrekvensen för biopsibekräftad akut avstötning inom den 360 dagar långa studieperioden skiljde sig inte nämnvärt mellan gruppen som fick Envarsus och gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning. Den totala incidensen för fatale behandlingsrelaterade biverkningar för de kombinerade de novo- och stabila levertransplantationspopulationerna skiljde sig inte nämnvärt mellan gruppen som fick Envarsus och gruppen som fick takrolimus med omedelbar frisättning.

Farmakokinetik

Absorption

Den orala biotillgängligheten för Envarsus minskade när läkemedlet administrerades efter en måltid. Absorptionen minskade med 55 % och den maximala plasmakoncentrationen minskade med 22 % när läkemedlet togs direkt efter en måltid med högt fettinnehåll. Därför bör Envarsus i allmänhet tas på tom mage för att uppnå maximal absorption.

Hos människa har takrolimus visat sig kunna absorberas i hela magtarmkanalen. Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt. Envarsus är en depotformulering av takrolimus som leder till en förlängd oral absorptionsprofil med en genomsnittlig tid fram till maximal koncentration ($C_{\max}$) i blodet på cirka 6 timmar ($t_{\max}$) vid steady state.

Absorptionen varierar och den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus ligger inom intervallet 20–25 % (individuellt intervall hos vuxna patienter 6–43 %). Den orala biotillgängligheten är cirka 40 % högre för Envarsus jämfört med samma dos av takrolimus med omedelbar frisättning (Prograf) hos njurtransplantationspatienter.

Högre C_{avg} (~50 %), reducerad topp-dalfluktuation ($C_{\max}/C_{\min}$) och en längre $T_{\max}$ sågs för Envarsus när det jämfördes med både takrolimus formulerat för omedelbar frisättning (Prograf) och ett takrolimus formulerat för att ges en gång dagligen (Advagraf). Medelvärden för $C_{\max}$, procentuell grad av fluktuation och procentuell grad av svängning var signifikant lägre med administrering av Envarsus-tabletter.

Det finns ett starkt samband mellan AUC och dalnivåer i helblod vid steady state för Envarsus. Kontroller av dalnivåer i helblod ger därför en god uppskattning av systemisk exponering.

In vitro-testresultat indicerar att det inte finns någon risk för *in vivo* -dosdumpning i samband med alkoholintag.

Distribution

Hos människa kan dispositionen av takrolimus efter intravenös infusion beskrivas som bifasisk.

I den systemiska cirkulationen binds takrolimus starkt till erythrocyter vilket leder till ett distributionsförhållande på ungefär 20:1 för helblod-/plasmakoncentrationer. I plasma är takrolimus starkt bundet (> 98,8 %) till plasmaproteiner, främst till serumalbumin och α -1-syraglykoprotein.

Takrolimus distribueras omfattande i kroppen. Steady state-distributionsvolymen baserad på plasmakoncentrationer är cirka 1 300 liter (friska försökspersoner). Motsvarande data baserade på helblod var i genomsnitt 47,6 liter.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras omfattande i levern, främst av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus metaboliseras även till stor del i tarmväggen. Det finns flera identifierade metaboliter. Endast en av dessa har *in vitro* visat sig ha immunsuppressiv aktivitet likartad med den för takrolimus. De andra metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk cirkulation förekommer endast en av de

inaktiva metaboliterna vid låga koncentrationer. Därför bidrar inte metaboliter till takrolimus farmakologiska aktivitet.

Eliminering

Takrolimus är en substans med låg clearance. Hos friska försökspersoner beräknades genomsnittlig total kroppsclearance från helblodskoncentrationer till 2,25 liter/timme. Hos vuxna lever-, njur- och hjärtransplantationspatienter har värden på 4,1 liter/timme, 6,7 liter/timme respektive 3,9 liter/timme observerats. Sådana faktorer som låga hematokrit- och proteinnivåer, vilket leder till en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara ansvariga för de högre clearancehastigheter som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska försökspersoner är den genomsnittliga halveringstiden i helblod cirka 30 timmar.

Efter intravenös och oral administrering av ^{14}C -märkt takrolimus eliminerades största delen av radioaktiviteten i avföringen. Cirka 2 % av radioaktiviteten eliminerades i urinen. Mindre än 1 % av oförändrat takrolimus detekterades i urin och avföring, vilket tyder på att takrolimus nästan helt metaboliseras före eliminering: galla är den främsta elimineringsvägen.

Prekliniska uppgifter

Njurar och bukspottkörtel var de primära organ som påverkades i toxicitetsstudier som utfördes på råttor och babianer. Hos råttor orsakade takrolimus toxiska effekter på nervsystemet och ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kaniner efter intravenös administrering av takrolimus.

Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kaniner och begränsades till doser som orsakade signifikant toxicitet hos moderdjur. Hos råttor försämrades honornas reproduktiva funktion inklusive födslar vid toxiska doser och avkomman uppvisade reducerad födelsevikt, livsduglighet och tillväxt.

En negativ effekt av takrolimus på hanarnas fertilitet i form av reducerat spermieantal och reducerad spermiemotilitet sågs hos råttor.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Envarsus 0,75 mg depottabletter

En depottablett innehåller 0,75 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 41,7 mg laktosmonohydrat.

Envarsus 1 mg depottabletter

En depottablett innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 41,7 mg laktosmonohydrat.

Envarsus 4 mg depottabletter

En depottablett innehåller 4 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 104 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Makrogol 6000

Poloxamer 188

Magnesiumstearat

Vinsyra (E334)

Butylhydroxitoluen (E321)

Dimetikon 350

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader.

Efter öppning av aluminiumfolieomslaget: 45 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalomslaget av aluminiumfolie. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.

Envarsus 0,75 mg depottabletter

Oval, vit till benvit odragerad tablett,präglad med "0.75" på den ena sidan och "TCS" på den andra.

Envarsus 1 mg depottabletter

Oval, vit till benvit odragerad tablett,präglad med "1" på den ena sidan och "TCS" på den andra.

Envarsus 4 mg depottabletter

Oval, vit till benvit odragerad tablett,präglad med "4" på den ena sidan och "TCS" på den andra.

Förpackningsinformation

Depottablett 0,75 mg Oval, vit till benvit odragerad tablett,präglad med "0.75" på den ena sidan och "TCS" på den andra.

90 tablett(er) blister, 2096:20, (F)

Depottablett 1 mg Oval, vit till benvit odragerad tablett,präglad med "1" på den ena sidan och "TCS" på den andra.

90 tablett(er) blister, 2778:85, (F)

Depottablett 4 mg Oval, vit till benvit odragerad tablett,präglad med "4" på den ena sidan och "TCS" på den andra.

30 tablett(er) blister, 3488:81, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Depottablett 0,75 mg

Depottablett 1 mg

Depottablett 4 mg