

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Prograf 1 mg hårda kapslar

Prograf 5 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

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

Hjälpämne med känd effekt: 62,85 mg laktosmonohydrat.

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

Prograf 1 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt: 61,35 mg laktosmonohydrat.

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

Prograf 5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt: 123,60 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Kapsel, hård

Ogenomskinliga, ljusgula gelatinkapslar, märkta med "0.5 mg" och "[f] 607" i rött, innehållande vitt pulver.

Prograf 1 mg hårda kapslar

Kapsel, hård

Ogenomskinliga, vita gelatinkapslar, märkta med "1 mg" och "[f] 617" i rött, innehållande vitt pulver.

Prograf 5 mg hårda kapslar

Kapsel, hård

Ogenomskinliga, gråröda gelatinkapslar, märkta med "5 mg" och "[f] 657" i vitt, innehållande vitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Prografbehandling kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av

immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter ska förskriva läkemedlet och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

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

Allmänna synpunkter

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Prograf-doseringen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan för rekommenderade målkoncentrationer i form av dalvärden i helblod). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen. Prograf kan ges intravenöst eller oralt. Behandlingen kan vanligen inledas oralt; vid behov kan kapseln slamas upp i vatten och ges via nasal sond.

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

Dosering

Doseringsrekommendationer – levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Prograf bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,01-0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

Behandling av avstötning – vuxna och barn

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

Vid överföring till Prograf bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Prograf, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

Doseringsrekommendationer – njurtransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

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

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

Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

Behandling av avstötning – vuxna och barn

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

Vid överföring till Prograf bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Prograf, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

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

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

kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn inledas som kontinuerlig infusion.

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

Profylax mot transplantatavstötning - barn

Prograf har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn.

Till patienter utan antikroppsinduktion och när Prografbehandlingen påbörjas intravenöst, rekommenderas en initialdos på 0,03–0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15–25 ng/ml takrolimus i helblod.

Patienter ska överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter antikroppsinduktion, om Prografbehandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade initialdosen 0,10–0,30 mg/kg/dygn som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av Prograf reduceras vanligen under perioden efter transplantation. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Prograf dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning.

Hos vuxna som överförs till Prograf ska en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

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

För information om överföring från ciklosporin till Prograf, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplantat

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

Hos lungtransplanterade patienter har Prograf använts med en oral initialdos på 0,10–0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral initialdos på 0,3 mg/kg/dygn.

Dosjustering hos särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

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

Överföring från ciklosporin

Försiktighet ska iakttas när patienter överförs från ciklosporin till Prograf-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Prograf insättes först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Prograf. I kliniskt bruk har Prograf insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till Prograf eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod

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

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder. Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den post-operativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena mätas ca 12 timmar efter senaste dos, alldeles före nästa dos. Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. Eftersom Prograf är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan förändringar i blodnivåer är märkbara. Dalvärdena för blodkoncentrationerna bör kontrolleras ungefär två gånger per vecka direkt efter transplantationen och därefter regelbundet vid underhållsbehandling. Dalvärdena i blod för takrolimus bör också övervakas efter förändring av dosnivån, vid ändring av immunsuppressiv behandling och vid samtidigt bruk av andra substanser som kan tänkas påverka takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Resultat från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms. Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har

koncentrationerna vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Administreringssätt

Den orala dygnsdosen bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas genast efter att de tagits ut ur blisterförpackningen. Patienter bör instrueras att inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas hela med vätska (helst vatten). Kapslarna bör i allmänhet intagas på fastande mage eller minst en timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid för att uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller andra makrolider.

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet eller andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande

doseringsregimen: byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör endast ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

Substanter med potential för interaktion

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

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den simultana administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusedosen vid behov kan

justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

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

CYP3A4-inducerare

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

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

P-glykoprotein

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

Växtbaserade produkter

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

Övriga interaktioner

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

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

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

Vaccination

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

Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant eftersom takrolimusdosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Då gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till 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

Kammarhypertrofi eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har observerats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, speciellt små barn och patienter som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör dosreduktion för Prografbehandlingen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Utveckling av Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter som behandlats med Prograf (se avsnitt 4.8). Patienter som överförs till Prograf ska ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos EBV

-VCA-negativa barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts. Därför ska EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med Prograf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, krampanfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa

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

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

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

takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

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

Ren erythrocytaplasi

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

Hjälpämnen

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

Tryckbläcket som används för att märka Prograf kapslarna 0.5 mg och 1 mg, innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Prograf. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. det är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

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

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

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

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med takrolimus

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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och andra biverkningar övervakas och takrolimusedosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-prot	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning [se avsnitt 4.4] Snabba och kraftiga öknings av takrolimusnivåer kan	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusedosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
eashämmare (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.	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 att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar	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 takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	efter att den simultana administreringen är avslutad.	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 glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, crizotinib,	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4]. En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
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 4.4].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4]. Maximal effekt på takrolimuskoncentration	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	onen i blodet kan uppnås 1-2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1-2 veckor efter att behandlingen avslutats.	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 behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
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 [<i>se avsnitt 4.4</i>].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt 4.2</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 [<i>se avsnitt 4.2</i>]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i

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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	risken för avstötning [se avsnitt 4.4].	takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
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	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
	motverka effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	

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

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

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin

och takrolimus ges samtidigt och försiktighet ska iakttas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar placentan. Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behovet av behandling kan takrolimus övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekterna på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, som emellertid normaliseras spontant. Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering förfaller ge en mindre incidens av biverkningar jämfört med intravenös användning. Biverkningarna redovisas nedan i sjunkande frekvensordning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); 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 utifrån tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

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

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

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

Hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för utveckling av tumörer. Både benigna och maligna tumörer inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa

sjukdomar och hudtumörer har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi
vanliga:	hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokalemi, hypokalcemi, hypon

	atremi, vätskeretention, hyperurikemi, minskad aptit, metabolisk acidosis, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyce ridemi, andra elektrolytrubbningar
mindre vanliga:	dehydrering, hypoproteinemi, hy perfosfatemi, hypoglykemi

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	tremor, huvudvärk
vanliga:	kramper, medvetandestörningar, parestesier och dysestesier, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skriveförmåga, rubbningar i nervsystemet
mindre vanliga:	koma, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, förflamning och pares, encefalopa ti, tal- och språkavvikelse, amne si

sällsynta:
mycket sällsynta:
ingen känd frekvens:

hypertoni
myasteni
posteriort reversibelt
encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

vanliga:
mindre vanliga:
sällsynta:
ingen känd frekvens:

dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar
katarakt
blindhet
optisk neuropati

Öron och balansorgan

vanliga:
mindre vanliga:
sällsynta:
mycket sällsynta:

tinnitus
hypoacusis
neurosensorisk dövhet
nedsatt hörsel

Hjärtat

vanliga:

mindre vanliga:

sällsynta:
mycket sällsynta:

ischemiska kransartärsjukdomar,
takykardi

ventrikulära arytmier och
hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardio
myopatier, ventrikulär hypertrofi,
supraventrikulära arytmier,
hjärtklappning
perikardiell effusion
Torsades de pointes

Blodkärl

mycket vanliga:

hypertoni

vanliga:	blödning, tromboemboliska och ischemiska tillstånd, perifera blodkärslsjukdomar, vaskulär hypotoni
mindre vanliga:	infarkt, djupa ventromboser i ben och armar, chock

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

mycket vanliga:	diarré, illamående
vanliga:	inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala sår och perforation, gastrointestinala blödningar, stomatit och sårbildning, ascites, kräkningar, mag- och buksmärtor, tecken och symtom på dyspepsi, förstoppning, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring, gastrointestinala tecken och symtom
mindre vanliga:	paralytisk ileus, akut och kronisk pankreatit, gastroesofagal reflux

	jukdom, försämrad tömning av magsäcken
sällsynta:	subileus, pseudocystor i pankreas

Lever och gallvägar

vanliga:	kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, kolangit
sällsynta:	leverartärtrombos, venös ocklusiv leversjukdom
mycket sällsynta:	leversvikt, gallgångsstenos

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:	artralgi, muskelspasmer, smärta i extremitet, ryggsmärta
mindre vanliga:	ledsjukdomar
sällsynta:	minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

mycket vanliga:	nedsatt njurfunktion
vanliga:	

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga:	tillstånd med asteni, febersjukdomar, ödem, smärta och obehag, störd uppfattning om kroppstemperaturen
mindre vanliga:	multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, temperaturintolerans, tryck över bröstet, nervositet, onormal känsla
sällsynta:	törst, fall, tryck över bröstet, sår
mycket sällsynta:	ökad fettvävnad

Undersökningar

mycket vanliga:	onormala leverfunktionstester
vanliga:	ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
mindre vanliga:	ökat blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och

	onormal puls, viktnedgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
mycket sällsynta:	onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:	nedsatt funktion hos primärt transplantat
----------	---

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

Beskrivning av speciella biverkningar

Smärta i extremiteter har beskrivits i ett antal publicerade rapporter som en del av Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). Detta visar sig vanligtvis som en bilateral och symmetrisk, svår, uppåtstigande smärta i nedre extremiteterna. Tillståndet kan vara associerat med supra-terapeutiska nivåer av takrolimus och kan förbättras av minskad takrolimus dos. I vissa publicerade fall var det nödvändigt att byta till annan immunosuppression.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen särskild antidot mot Prograf. 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 några fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan magsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (t.ex. medicinskt kol) vara av värde, om det genomförs kort tid efter intag.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*.

Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat.

Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcell-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 studier vid andra primära organtransplantationer

Prograf har utvecklats till att bli en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt medel efter pankreas-, lung- och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation.

Effektresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

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

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

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

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

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträlvade dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling (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-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvt dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplantat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

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

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

Hos friska frivilliga har Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg och Prograf 5 mg hårda kapslar visats vara bioekvivalenta när de administreras i ekvivalent dos.

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

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

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

Absorption av takrolimus är inte beroende av gallflödet.

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

Distribution och elimination

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

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

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

Metabolism och biotransformering

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

metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Utsöndring

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råtta och babian. Hos råtta gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus. När takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0,1 till 1,0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger högre än genomsnittliga toppkoncentrationer som observerats med Prograf i kliniska transplantationer.

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll:

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Gelatin

Tryckbläck på kapselhöljet: Shellak, lecitin (soja),
hydroxipropylcellulosa, simetikon, röd järnoxid (E172).

Prograf 1 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll:

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Titandioxid (E171)

Gelatin

Tryckbläck på kapselhöljet: Shellak, lecitin (soja),
hydroxipropylcellulosa, simetikon, röd järnoxid (E172).

Prograf 5 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll:

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E 172)

Gelatin

Tryckbläck på kapselhöljet: Shellak, titandioxid (E171) och propylenglykol.

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC. Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att ge en suspension av kapselinnehållet i Prograf får ej innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

3 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

De hårda kapslarna ska intas omedelbart efter att ha tagits ut ur tryckförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Aluminiumblister eller PVC/PVDC/Aluminium perforerat endosblister med 10 kapslar i varje.

Två, tre, fem, sex, nio eller tio tryckförpackningar i en yttreförpackning av aluminium tillsammans med torkmedel.

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Förpackningar med 20, 30, 50, 60 och 100 hårda kapslar i blister.

Förpackningar med 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda kapslar i perforerat endosblister.

Prograf 1 mg hårda kapslar

Förpackningar med 20, 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar i blister.

Förpackningar med 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 och 100x1 hårda kapslar i perforerat endosblister.

Prograf 5 mg hårda kapslar

Förpackningar med 30, 50, 60 och 100 hårda kapslar i blister.

Förpackningar med 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda kapslar i perforerat endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

På grund av de immunsupprimerande effekterna hos takrolimus ska inhalation eller direktkontakt med hud eller slemhinnor med

beredningsformerna för injektion, pulver eller granulat som finns i takrolimusprodukter undvikas vid beredning. Vid sådan kontakt ska hud och ögon sköljas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Prograf 0,5 mg hårda kapslar: 13903; Prograf 1 mg hårda kapslar: 12233; Prograf 5 mg hårda kapslar: 12234

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Prograf 0,5 mg hårda kapslar: 29 maj 1998;
Prograf 1 mg och 5 mg hårda kapslar: 20 december 1995
Förnyat godkännande: 27 november 2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-14