

## Advagraf

M R F<sub>f</sub>

### Astellas Pharma

Depotkapsel, hård 1 mg

(Gelatin kapslar märkta med "1 mg" i rött på det vita kapsellocket och "\*677" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Avlång 5,0 x 13,0 mm.)

Immunosuppressivum vid transplantationer

### Aktiv substans:

Takrolimus (vattenfri)

### ATC-kod:

L04AD02

Läkemedel från Astellas Pharma omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten nedan gäller för:

**Advagraf** depotkapsel, hård 0,5 mg, 1 mg, 3 mg och 5 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 10/2022.*

## **Indikationer**

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

## **Kontraindikationer**

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

Överkänslighet mot andra makrolider.

## **Dosering**

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

Byte mellan olika orala beredningar av takrolimus skall inte göras utan klinisk övervakning. Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan olika orala takrolimusberedningar med olika frisättningsegenskaper 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar). Efter ett byte från en beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

### Dosering

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

Hos patienter som njur- eller levertransplanterats för första gången var  $AUC_{0-24}$  för takrolimus dag 1 30 % respektive 50 % lägre för Advagraf, jämfört med kapslar med direkt frisättning (Prograf) vid ekvivalenta doser. Vid dag 4 var systemexponeringen för de båda beredningarna, mätt som dalvärden, jämförbar hos både njur- och levertransplantationspatienter. Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation med Advagraf för att säkerställa adekvat läkemedelsexponering under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering.

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

#### Profylax mot njurtransplantatavstötning

Behandling med Advagraf bör påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Doserna för Advagraf minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Advagraf-behandling som monoterapi. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

#### Profylax mot levertransplantatavstötning

Behandling med Advagraf bör påbörjas med 0,10 - 0,20 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas ca 12 -18 timmar efter avslutad kirurgi.

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

#### Överföring av Prograf-behandlade patienter till Advagraf

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

Hos stabila patienter som överförs från Prograf kapslar (två gånger dagligen) till Advagraf (en gång dagligen) på en 1:1 basis (mg:mg) för den totala dygnsdosen, var systemexponeringen för takrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) för Advagraf ungefär 10 % lägre än den var för Prograf. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus ( $C_{24}$ ) och systemexponeringen ( $AUC_{0-24}$ ) för Advagraf är likvärdigt med det för Prograf. Vid överföring från Prograf kapslar till Advagraf, skall dalvärdena för takrolimus kontrolleras före överföring och inom två veckor efter överföring. Efter överföring skall dalvärdena för takrolimus övervakas och vid behov bör dosjustering göras för att upprätthålla liknande systemexponering. Dosjusteringar skall göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

### Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iakttas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Advagraf insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Advagraf. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

### Behandling av avstötning

Ökade doser av takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korta behandlingsperioder med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder.

Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt Biverkningar), kan Advagraf-dosen behöva minskas.

### *Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation*

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

### *Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation*

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

### *Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer*

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

### Terapiövervakning

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

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur

med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus ( $C_{24}$ ) och systemexponeringen ( $AUC_{0-24}$ ) är likvärdigt för Advagraf och Prograf.

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

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

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Ras*

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

#### *Kön*

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

#### *Äldre patienter*

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

#### *Pediatrisk population*

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

### Administreringssätt

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

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

## **Varningar och försiktighet**

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

doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

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

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

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

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

### Substanser med potential för interaktion

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt 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, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusedosen vid behov kan justeras för att bibehålla en likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 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*) eller andra växtbaserade produkter ska undvikas under behandling med Advagraf på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt Interaktioner).

### *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 Dosering och Interaktioner).

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

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

### Vaccination

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

### 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.

### Gastrointestinal sjukdom

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

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

### Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med Prograf och kan även uppträda med Advagraf. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Advagraf-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-

syndrom eller förvärvad 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 Interaktioner).

### Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

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

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

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

### Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

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

#### Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posteriot 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.

### 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 samtidigt läkemedel som associerats med PRCA.

### Särskilda patientgrupper

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

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

### Hjälpämnen

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

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

## **Interaktioner**

### Metaboliska interaktioner

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

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av

CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, bör alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör vid behov justeras eller avbrytas för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 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 | Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice           |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                     | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                         | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                              | av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) <i>[se avsnitt Varningar och försiktighet]</i> . |                                                                                                                                                                                          |
| Ciklosporin                                                                                                                                                                  | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.                                       | Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas <i>[se avsnitt Varningar och försiktighet]</i> .                                                                          |
| Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, | 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 |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrototoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning [se avsnitt Varningar och försiktighet]<br>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 > | Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                              | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats | 5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusexponeringen öka > 50-faldigt. En sänkning av takrolimusdosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad. | ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant. |
| Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. fluconazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol)                                            | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                              | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>l), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i></p> | <p>neurotoxicitet och QT-förlängning) [se <i>avsnitt Varningar och försiktighet</i>]. En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.</p> | <p>dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov [se <i>avsnitt Dosering</i>]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.</p> |
| <p><i>In vitro</i> har följande substanser visat sig vara potentiella</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i</p>                                                                                                  | <p>Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i</p>                                                                                                                                              |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                  | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen | helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt Varningar och försiktighet].                                                                                                                                                                    | helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt Dosering]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.                                                                                                                                                |
| Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört ( <i>Hypocistis perforatum</i> )                         | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt Varningar och försiktighet]. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1-2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1-2 veckor efter att behandlingen avslutats. | Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusdos ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                            | Läkemedelsinteraktion                                                                                                        | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                     |                                                                                                                              | kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimusdosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant. |
| Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt Varningar och försiktighet]. | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt Dosering]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.                                                                                                                                               |
| Kaspofungin                                                                                                                                         | Kan minska dalkoncentrationen                                                                                                | Övervaka dalkoncentrationerna                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                    | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                           | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.                                                                                                               | av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [ <i>se avsnitt Dosering</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, 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> ]. |
| Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulanter | Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser                                                                                                                             | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid                                                                                                                                                                                                       |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                         | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                    | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tia, perorala antidiabetika                                                      | som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.                                                                   | behov [ <i>se avsnitt Dosering</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 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.                                               |
| Höga doser prednisolon eller metyprednisolon                                     | Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid admi                                                               | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera                                                                                                                                                 |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                             |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | nistrering som behandling för akut avstötning.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 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.<br>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. |

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 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.

#### Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

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

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

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

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

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

## Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar över placenta. Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadlig påverkan på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunosuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Takrolimusbehandling kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på

njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) (incidens: 66 av 123 födslar, d.v.s. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidens 8 av 111 nyfödda, dvs 7,2 %), som emellertid normaliseras spontant.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## **Amning**

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

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

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

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

## **Biverkningar**

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

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

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

### Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (virala, 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 Advagraf.

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

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

## Blodet och lymfsystemet

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

## Immunsystemet

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

## Endokrina systemet

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

## Metabolism och nutrition

|                 |                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------|
| mycket vanliga: | diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi  |
| vanliga:        | metabolisk acidosis, andra elektrolytrubbningar, hyponatri |

|                 |                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | mi, vätskeretention,<br>hyperurikemi, hypomagnesemi, h<br>ypokalemi, hypokalcemi,<br>minskad aptit, hyperkolesterolem<br>i, hyperlipidemi, hypertriglycerid<br>emi, hypofosfatemi |
| mindre vanliga: | dehydrering, hypoglykemi,<br>hypoproteinemi, hyperfosfatemi                                                                                                                       |

### Psykiska störningar

|                 |                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mycket vanliga: | sömnsvårigheter                                                                                                                                                         |
| vanliga:        | förvirring och desorientering,<br>depression, ångestsymtom,<br>hallucinationer, psykiska<br>sjukdomar, nedstämdhet,<br>humörpåverkan och<br>humörstörningar, mardrömmar |
| mindre vanliga: | psykotiska sjukdomar                                                                                                                                                    |

### Centrala och perifera nervsystemet

|                 |                                                                                                                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mycket vanliga: | huvudvärk, tremor                                                                                                                                    |
| vanliga:        | rubbingar i nervsystemet,<br>kramper, medvetandestörningar,<br>perifera neuropatier, yrsel, pares<br>tesier och dysestesier, nedsatt<br>skrivförmåga |
| mindre vanliga: | encefalopati, CNS-blödningar och<br>cerebrovaskulära incidenter, kom<br>a, tal- och språkavvikelse,<br>förslamning och pares, amnesi                 |
| sällsynta:      | hypertoni                                                                                                                                            |

mycket sällsynta:  
ingen känd frekvens:

myasteni  
posteriort reversibelt  
encefalopatisyndrom (PRES)

### Ögon

vanliga:  
mindre vanliga:  
sällsynta:  
ingen känd frekvens:

ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi  
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  
hjärtsvikt, ventrikulära arytmier o  
ch hjärtstillestånd,  
supraventrikulära arytmier, kardi  
omyopatier, kammarhypertrofi,  
hjärtklappning  
perikardiell effusion  
*Torsades de pointes*

### Blodkärl

mycket vanliga:  
vanliga:

hypertoni

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

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

### Magtarmkanalen

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mycket vanliga: | diarré, illamående                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| vanliga:        | gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärter, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring |
| mindre vanliga: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

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

sällsynta:

pseudocystor i pankreas,  
subileus

### Lever och gallvägar

vanliga:

gallgångssjukdom, hepatocellulär  
skada och hepatit, kolestas och  
gulsot

sällsynta:

venös ocklusiv leversjukdom,  
leverartärtrombos

mycket sällsynta:

leversvikt

### Hud och subkutan vävnad

vanliga:

utslag, klåda, alopeci, akne, ökad  
svettning

mindre vanliga:

dermatit, fotosensitivitet

sällsynta:

toxisk epidermal nekrolis (Lyells  
syndrom)

mycket sällsynta:

Stevens-Johnsons syndrom

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:

artralgi, ryggsmärta,  
muskelspasmer, smärta i extremi  
tet

mindre vanliga:

ledsjukdomar

sällsynta:

minskad rörelseförmåga

### Njurar och urinvägar

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

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

### Undersökningar

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| mycket vanliga: | onormala leverfunktionstester                   |
| vanliga:        | ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning |
| mindre vanliga: |                                                 |

|                   |                                                                                                                                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | ökat blodamylas, onormalt EKG,<br>onormal hjärtfrekvens och<br>onormal puls, viktnedgång, ökat l<br>aktatdehydrogenas i blodet |
| mycket sällsynta: | onormalt ekokardiogram, QT förl<br>ängd elektrokardiogram                                                                      |

### Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

|          |                                               |
|----------|-----------------------------------------------|
| vanliga: | nedsatt funktion hos primärt tran<br>splantat |
|----------|-----------------------------------------------|

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

### Beskrivning av speciella biverkningar

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

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

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

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).  
Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

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

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

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

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett protein (FKBP12) i cytoplasman, vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till

och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal cytokingener.

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

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

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

### Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som Advagraf en gång dagligen

#### Levertransplantation

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

#### Njurtransplantation

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

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

månader var 96,7 % för Advagraf och 92,9 % för Prograf och 95,7 % för ciklosporin.

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

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

#### *Lungtransplantation*

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

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn

med efterföljande dosjustering till rekommenderade dalvärden på 10 till 20 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83 % i takrolimus- och 71 % i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstöttningsfrekvensen 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 eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstöttningsreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %).

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

### *Pankreastransplantation*

I en multicenterstudie med oralt Prograf på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation

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

### *Tarmtransplantation*

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

## **Farmakokinetik**

### Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

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

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

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

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

### Distribution

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

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

### Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5).

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

### Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation. Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar.

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

## **Prekliniska uppgifter**

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råttor och babian. Hos råttor gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla

kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

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

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

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

#### Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

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

Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 51,09 mg laktos. Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

#### Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

En hård depotkapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat). Hjälpmännen med känd effekt: en kapsel innehåller 102,17 mg laktos.

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

#### Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

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

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

#### Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

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

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

Hypromellos

Etylcellulosa

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat.

#### Kapselhölje:

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

Natriumlaurilsulfat

Gelatin.

Tryckbläck: (Opacode S-1-15083):

Shellack

Lecitin (soja)

Simetikon

Röd järnoxid (E 172)

Hydroxipropylcellulosa.

## **Blandbarhet**

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

## **Miljöpåverkan**

### *Takrolimus (vattenfri)*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av takrolimus (vattenfri) kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att takrolimus (vattenfri) är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Takrolimus (vattenfri) har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC in water is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } [\mu\text{g/L}] = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1,37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0,0016 \mu\text{g/L}$$

A: 11.50 kg (sold amount API in Sweden year 2022 from IQVIA).

R: 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 since no data is available.

P:  $10 \cdot 10^6$  (number of inhabitants in Sweden)

V: 200 L/day (volume of wastewater per capita and day) (ECHA default) (Ref.1)

D: 10 (factor for dilution of wastewater by surface water flow) (ECHA default) (Ref.1)

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

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

## References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information->, accessed 26-Feb-2024.
2. Pubchem, National Library of Medicine, Tacrolimus | C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub> | CID 445643 - PubChem (nih.gov), accessed 26-Feb-2024.

3.

<https://medlem.lif.se/globalassets/fass-medlemswebb/fass-databasen/>, accessed 26-Feb-2024.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år.

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **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.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

Hård depotkapsel.

### Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

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

### Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

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

#### Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

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

#### Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

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

## **Förpackningsinformation**

*Depotkapsel, hård 0,5 mg* Gelatinkapslar märkta med "0.5 mg" i rött på det ljusgula kapsellocket och " \* 647" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Avlänga 5,0 x 11,0 mm.

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 700:56, F

50 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Depotkapsel, hård 1 mg* Gelatinkapslar märkta med "1 mg" i rött på det vita kapsellocket och " \* 677" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Avlänga 5,0 x 13,0 mm.

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 1079:81, F

50 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Depotkapsel, hård 3 mg* Gelatinkapslar märkta med "3 mg" i rött på det orange kapsellocket och " \* 637" på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Avlänga 6,0 x 19,0 mm.

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 3140:98, F

50 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Depotkapsel, hård 5 mg* Gelatinkapslar märkta med "5 mg" i rött på det gråroda kapsellocket och "\*687" på den orange färgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Avlång 7,0 x 20,0 mm.

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 4926:92, F

50 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Depotkapsel, hård 0,5 mg

Depotkapsel, hård 1 mg

Depotkapsel, hård 3 mg

Depotkapsel, hård 5 mg