

Advagraf

Astellas Pharma

Depotkapsel, hård 0,5 mg

(Gul-oranga hårda gelatinkapslar, avlång 5,0 x 11,0 mm, med rött tryck "0.5 mg" och "* 647".)

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: 18 februari 2019.

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.
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.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, är riskabelt. Detta kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist. Efter ett byte från en

beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Dosering

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

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

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

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

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

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iakttas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimus-baserad terapi. 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, 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 postoperativa 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. 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 hjärtransplantationspatienter under perioden direkt efter

transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5 - 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärtransplantationspatienter.

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, 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.

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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. 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.

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.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential, särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimushalten i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter skall 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.

Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet bör iakttas när takrolimus ges till patienter som tidigare behandlats med ciklosporin.

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas.

Vid vissa kombinationer av takrolimus med läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas.

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

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. 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.

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus. 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.

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. 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 som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktionen eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

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

Ren erythrocyt aplasi

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

Hjälpämnen

Advagraf kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör 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.

Interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av substanser som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus.

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A-metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering.

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

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

Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad. Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimusmetabolismen *in vitro*: bromokriptin, dapson, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, tamoxifen, (triacetyl) oleandomycin.

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

Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-metabolismen av takrolimus och därigenom öka koncentrationerna av takrolimus i helblod.

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

Takrolimus har en omfattande bindning till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser, som är kända för att ha en hög affinitet till plasmaproteiner, bör övervägas (t.ex. NSAID, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Andra möjliga interaktioner som kan öka systemexponeringen för takrolimus är prokinetiska medel (såsom metoklopramid och cisaprid), cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

CYP3A4-inducerare som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus: Kliniskt relevanta interaktioner har observerats för rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) som kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats för fenobarbital.

Underhållsdoser av kortikosteroider har visats minska blodnivåerna av takrolimus.

Högdoserat prednisolon eller metylprednisolon som administreras för behandling av akut avstötning har en potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har en potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

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.

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*.

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan förstärka dessa effekter (t.ex. aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, trimetoprim/sulfametoxazol, NSAID läkemedel, ganciklovir eller aciklovir).

Förstärkt nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen tillsammans med takrolimus.

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.

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

Graviditet

Kategori C.

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar över placenta.

Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadliga påverkan på utvecklingen eller utfallet

av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Takrolimusbehandling kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) (incidens: 66 av 123 födslar, d.v.s. 53,7%; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidens 8 av 111 nyfödda, dvs 7,2%), som emellertid normaliseras spontant.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren.

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.

Amning

Grupp III.

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

Fertilitet

Negativ effekt på manlig fertilitet (minskad spermiemotilitet och minskat antal spermier) har setts hos råttor.

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 (viral, bakteriell, svampinfektion, infektion orsakad av protozoer) hos patienter som behandlas med takrolimus. Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

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

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
sällsynta:	

	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi, trombotisk mikroangiopati
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus.

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi
vanliga:	metabolisk acidosis, andra elektrolyttrubbningar, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, minskad aptit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi
mindre vanliga:	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	huvudvärk, tremor
vanliga:	nervsjukdomar, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga
mindre vanliga:	encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelser, förlamning och pares, amnesi
sällsynta:	hypertoni
mycket sällsynta:	myasteni

Ögon

vanliga:	ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi
mindre vanliga:	katarakt
sällsynta:	blindhet
ingen känd frekvens:	optisk neuropati

Öron och balansorgan

vanliga:	tinnitus
mindre vanliga:	hypoacusis
sällsynta:	neurosensorisk dövhet
mycket sällsynta:	nedsatt hörsel

Hjärtat

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

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

vanliga:	
----------	--

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

Magtarmkanalen

mycket vanliga:	diarré, illamående
vanliga:	gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärtor, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring
mindre vanliga:	akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken
sällsynta:	pseudocystor i pankreas, subileus

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Njurar och urinvägar

mycket vanliga:	nedsatt njurfunktion
mindre vanliga:	njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurkanalerna, rubbningar i urinvägarna, oliguri, symtom i urinblåsa eller urinrör
sällsynta:	

	hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri
mycket sällsynta:	nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga:	dysmenorree 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 bröstit, temperaturintolerans
sällsynta:	fall, sår, tryck över bröstet, törst
mycket sällsynta:	ökad fettvävnad

Undersökningar

mycket vanliga:	onormala leverfunktionstester
vanliga:	ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
mindre vanliga:	ökad blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktneđgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
mycket sällsynta:	onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:	nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

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 utvalda 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, 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, 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 vidtagas och symtomatisk behandling sättas in.

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

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 calcineurin, 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 avstötningens frekvens 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 ciklosporin-grupp. 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 ciklosporin-gruppen, 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 eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3% mot 74,5% med ciklosporin ($p<0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda

grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av oralt Prograf som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75% vid 1 år, 54% vid 5 år och 42% vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvt dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat 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-beredningen) är 20% - 25% (individuell spridning hos vuxna

6% - 43%). Den orala biotillgängligheten för Advagraf är lägre när det ges efter en måltid. Både hastighet och absorptionsgrad för Advagraf minskar när det ges tillsammans med föda.

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

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

Distribution

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

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

Eliminering

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

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

Prekliniska uppgifter

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

När Takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0.1 till 1.0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta

koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärdet av koncentrationerna som observerats med Advagraf i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råtta sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt. En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

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

Hjälpämne(n) med känd effekt: en kapsel innehåller 51,09 mg laktos.

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

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

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

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

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

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

En hård depotkapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 306,52 mg laktos.

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

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

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

Hjälpämnen med känd effekt: en kapsel innehåller 510,9 mg laktos.

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

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 kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

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

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att takrolimus kan bioackumuleras, då data saknas.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC in water is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

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

Where:

A: 10,63 kg (sold amount API in Sweden year 2016 from IMS Health). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R: 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available. (If R does not equal 0, this should be justified under the degradation section)

P: number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

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

D: factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

References

I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Depotkapsel, hård 0,5 mg Gul-oranga hårda gelatinkapslar, avlång 5,0 x 11,0 mm, med rött tryck "0.5 mg" och "* 647".

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 748:01, F

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

Depotkapsel, hård 1 mg Vit-oranga hårda gelatinkapslar, avlänga 5,0 x 13,0 mm, med rött tryck "1 mg" och "*677"

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 1156:01, F

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

Depotkapsel, hård 3 mg Oranga hårda gelatinkapslar, avlänga 6,0 x 19,0 mm, med rött tryck "3 mg" och "* 637".

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 3373:44, F

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

Depotkapsel, hård 5 mg Gråröd-oranga hårda gelatinkapslar, avlänga 7,0 x 20,0 mm, med rött tryck "5 mg" och "* 687".

50 x 1 kapsel/kapslar blister, 5294:76, F

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

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Depotkapsel, hård 0,5 mg

Depotkapsel, hård 1 mg

Depotkapsel, hård 3 mg

Depotkapsel, hård 5 mg