

## Modigraf

**M R (F)****Astellas Pharma**

Granulat till oral suspension 1 mg  
(Vitt granulat)

Immunosuppressivum vid transplantationer

**Aktiv substans:**

Takrolimus (vattenfri)

**ATC-kod:**

L04AD02

Läkemedel från Astellas Pharma omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen.

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

*Subventioneras endast för barn under fem år som inte kan svälja kapslar.*

*Texten är baserad på produktresumé: 06/2015.*

## Indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna och barn vid njur-, lever- eller hjärtransplantation.

Behandling av transplantatavstötning hos vuxna och barn vid resistens mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne.  
Överkänslighet mot andra makrolider.

## **Dosering**

Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter ska förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen. Modigraf är en beredning av takrolimus i form av ett granulat som tas två gånger dagligen. Behandling med Modigraf kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal.

## **Dosering**

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Modigraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Modigraf ska 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 tecken på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation för att säkerställa adekvat exponering av den aktiva substansen under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är

en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering med Modigraf (se nedan under "Terapiövervakning").

Modigraf bör inte bytas mot kapslar med fördröjd frisättning (Advagraf) eftersom kliniskt relevanta skillnader i biotillgänglighet mellan de två beredningsformerna inte kan uteslutas. I allmänhet är ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning 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 beredningsform av takrolimus 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.

## **Profylax mot njurtransplantatavstötning**

### *Vuxna*

Oral behandling med Modigraf bör påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd, bör intravenös behandling med 0,05-0,10 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) initieras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

## *Barn*

En initial oral dosering med 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering, bör en initial intravenös dosering med 0,075-0,100 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) administreras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

## **Profylax mot levertransplantatavstötning**

### *Vuxna*

Oral behandling med Modigraf bör påbörjas med 0,10 - 0,20 mg/kg/dygn, uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd, bör intravenös behandling med 0,01 - 0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) initieras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

### *Barn*

En initial oral dosering med 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat i två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering, bör en initial intravenös dosering med 0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) administreras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Dosjustering under den perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

## **Profylax mot hjärtransplantatavstötning**

### *Vuxna*

Modigraf kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med takrolimus) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter. Efter antikroppsinduktion bör oral behandling med Modigraf påbörjas med en dos på 0,075 mg/kg/dygn, uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 5 dygn efter avslutad kirurgi när patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) inledas som kontinuerlig 24 timmars infusion.

En alternativ strategi där oralt takrolimus givits inom 12 timmar efter transplantationen har publicerats. Detta tillvägagångssätt

användes endast hos patienter utan nedsatt organfunktion (t.ex. nedsatt njurfunktion). I dessa fall användes en initial oral dos av takrolimus på 2 till 4 mg per dygn i kombination med mykofenolatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

### *Barn*

Takrolimus har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn. Till patienter utan antikroppsinduktion, och när takrolimus behandlingen påbörjas intravenöst rekommenderas en startdos på 0,03-0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) som kontinuerlig intravenös 24 timmars infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15-25 nanogram/ml takrolimus i helblod. Patienter bör överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn med start 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen. Efter antikroppsinduktion, om Modigraf-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade startdosen 0,10 - 0,30 mg/kg/dygn uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

### *Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn*

Doserna för takrolimus minskas vanligen under perioden efter transplantation. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

### **Överföring mellan Modigraf och Prograf takrolimus-beredningar**

Hos friska personer var systemexponeringen för takrolimus (AUC) för Modigraf ca 18 % högre än för Prograf kapslar, administrerat

som engångsdos. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga avseende användning av Modigraf granulat efter ett tillfälligt byte från Prograf eller Advagraf hos mycket svårt sjuka patienter.

Stabila transplantationspatienter som underhållsbehandlas med Modigraf granulat och som kräver överföring till Prograf kapslar kan föras över på en 1:1 mg:mg basis för den totala dygnsdosen. Om samma dosering inte är möjlig, bör den totala dygnsdosen för Prograf avrundas uppåt till närmsta möjliga mängd, med den högre dosen given på morgonen och den lägre dosen på kvällen.

Likaså, vid överföring av patienter från Prograf kapslar till Modigraf granulat bör den totala dygnsdosen av Modigraf överensstämma med den totala dygnsdosen av Prograf. Om överföringen på basis av administrering av lika stora mängder inte är möjlig, bör den totala dygnsdosen av Modigraf avrundas nedåt till den närmaste möjliga totala dygnsdosen med dospåsar 0,2 mg och 1 mg.

Den totala dygnsdosen av Modigraf granulat bör administreras i 2 lika stora doser. Om lika stora doser inte är möjligt, bör den högre dosen administreras på morgonen och den lägre dosen på kvällen. Delmängder ur Modigraf dospåsar får inte användas.

Exempel: Den totala dygnsdosen av Prograf kapslar ges som 1 mg på morgonen och 0,5 mg på kvällen. Den totala dygnsdosen av Modigraf är då 1,4 mg, uppdelat som 0,8 mg på morgonen och 0,6 mg på kvällen.

Dalvärdena för takrolimus ska mätas före överföring och inom 1 vecka efter överföring.

Dosjusteringar ska göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

### *Överföring från ciklosporin till takrolimus*

Försiktighet ska iakttas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi. Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Behandling med takrolimus insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättandet. 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 transplantatavstötning***

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 Modigraf dosen behöva minskas.

### *Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation – vuxna och barn*

Vid överföring från andra immunsuppressiva till Modigraf två gånger dagligen bör behandlingen påbörjas med den orala initialdos som rekommenderas vid primär immunsuppression.

### *Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation – vuxna och barn*

Hos vuxna patienter som överförs till Modigraf bör en oral startdos på 0,15 mg/kg/dygn ges uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).



Hos barn som överförs till takrolimus bör en oral startdos på 0,20 - 0,30 mg/kg/dygn ges uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

### *Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer*

Doseringsrekommendationerna vid lung-, pankreas- eller tarmtransplantationer baseras på begränsade data från prospektiva kliniska prövningar med Prograf beredningar. Prograf har använts hos lungtransplanterade patienter med en oral startdos på 0,10 - 0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral startdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral startdos på 0,3 mg/kg/dygn.

### **Terapiövervakning**

Dosen ska 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 ( $C_{12}$ ) och systemexponeringen ( $AUC_{0-12}$ ) är likvärdigt för de två beredningsformerna av Modigraf granulat och Prograf kapslar.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under perioden efter transplantation. Dalvärdena för takrolimus ska bestämmas ca 12 timmar efter den senaste dosen med Modigraf granulat, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantationen, följt av periodvis monitorering vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod ska monitoreras minst två gånger per vecka under tiden närmast efter transplanatationen och sedan periodvis vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod ska också monitoreras noggrant vid kliniska tecken på toxicitet eller akut avstötning, efter överföring från Modigraf granulat till Prograf kapslar, 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 av Modigraf doseringsregim.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 nanogram/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 nanogram/ml hos levertransplantationspatienter och 10 - 20 nanogram/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5 - 15 nanogram/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, 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*

Det finns för närvarande inga belägg för att dosjustering krävs hos äldre människor.

### *Barn*

I allmänhet behöver barn doser som är 1,5 - 2 gånger högre än vuxna för att uppnå samma blodkoncentrationer.

## **Administreringsätt**

Behandling med takrolimus påbörjas i allmänt med oral administrering. Vid behov kan doseringen påbörjas med Modigraf granulat löst i vatten, via en nasogastrisk sond.

Den orala dygnsdosen av Modigraf bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Modigraf granulat ska normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption.

Den dos som krävs beräknas utifrån patientens vikt med användning av lägsta möjliga antal dospåsar. 2 ml vatten (rumstempererat) ska användas per 1 mg takrolimus för beredning av suspension (upp till ett maximum av 50 ml, beroende på kroppsvikt) i en kopp. Material som innehåller polyvinylklorid (PVC) ska inte användas (se avsnitt 6.2). Tillsätt granulatet till vattnet och rör om. Man bör inte använda någon vätska eller utensilier för att tömma dospåsarna. Suspensionen kan sugas upp via en spruta eller sväljas direkt av patienten. Därefter sköljs koppen en gång med samma mängd vatten och vätskan intas av patienten. Suspensionen ska administreras omedelbart efter färdigställandet.

## **Varningar och försiktighet**

Inga säkerhetsdata finns tillgängliga avseende användning av Modigraf efter en temporär överföring från Prograf eller Advagraf hos svårt sjuka patienter.

Modigraf bör inte bytas mot Advagraf eftersom kliniskt relevanta skillnader i biotillgänglighet mellan de två beredningsformerna inte kan uteslutas. 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 beredningsform av takrolimus och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

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

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 takrolimusnivåerna 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 ska undvikas under behandling med Modigraf 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. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

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. 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, särskilt unga barn och de 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 Modigraf-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 verifierat eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen.

### **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 Modigraf 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.

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Modigraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. 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 njurfunktionen eller neurologiska symtom.

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter



som tar takrolimus får symptom 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.

### **Ren erythrocyt aplasi**

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

### **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**

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

### **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 CYP3A4-metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdosereringen 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:

Uttalade interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itraconazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) eller HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). 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 takrolimus metabolismen: bromokriptin, dapson, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, tamoxifen, troleandomycin. 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:

Uttalade interaktioner har observerats med 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 ska 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, ska 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.

### **Andra interaktioner som har lett 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.

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 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 födslovikt 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. Takrolimus påverkar manlig fertilitet hos råtta.

## **Amning**

Grupp III.

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

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

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

Inga studier har utförts.

## **Biverkningar**

### **Summering av säkerhetsprofilen**

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.

### **Lista på biverkningar**

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 ofta hos patienter som behandlas med takrolimus ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer). 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 Modigraf.

### **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 hudmaligniteter 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
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocyt aplasi , 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 acidos, andra elektrolytrubbningar, 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:	Rubbningar i nervsystemet, kramper, medvetandestörningar,

mindre vanliga:	perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga
sällsynta:	encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelser, förlamning och pares, amnesi
mycket sällsynta:	Hypertoni myasteni

## Ögon

vanliga:	ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi
mindre vanliga:	katarakt
sällsynta:	blindhet

## 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,

sällsynta:	kardiomyopater, kammarhypertrofi, hjärtklappning
mycket sällsynta:	perikardiell utgjutning <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

buksmärta, 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 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:

mycket sällsynta: toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)  
Stevens-Johnsons syndrom

## **Muskuloskeletal systemet och bindväv**

vanliga: artralgi, ryggsmärta,  
muskelspasmer, smärta i armar  
eller ben  
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

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

## Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:	Nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

### *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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Flera fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjd blodurea och serumkreatininkoncentration, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering ska gängse understödande åtgärder vidtagas 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 och farmakodynamiska egenskaper**

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

hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal lymfokingener.

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

Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcell-beroende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin 2, -3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin 2-receptorn.

### **Klinisk effekt och säkerhet när takrolimus givits två gånger dagligen vid andra primära organtransplantationer**

I prospektiva publicerade studier har oralt takrolimus (givet som Prograf kapslar) 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 takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärtransplantation. Effekresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

#### *Lungtransplantation*

I en interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig 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%). Patientöverlevnaden 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 nanogram/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 ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ )

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporingrupp. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig 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 eftersträvar dalvärden på 12 till 15 nanogram/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 3 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 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades patienterna till takrolimus (n = 103) eller till ciklosporin (n = 102). Den initiala orala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 nanogram/ml vid dag 5 och 5 till 10 nanogram/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 takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75% vid 1 år, 54% vid 5 år och 42% vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad

erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr- virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträlvade dalvärden på 10 till 15 nanogram/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.

Modigraf granulat är en beredningsform med omedelbar frisättning av takrolimus för dosering två gånger dagligen.

Efter oral administrering av Modigraf granulat erhålls maximal blodkoncentration ( $C_{max}$ ) av takrolimus i genomsnitt på ca 2 till 2,5 timmar.

Absorptionen av takrolimus varierar. Resultat från en engångsdos bioekvivalensstudie med vuxna friska frivilliga försökspersoner visar att Modigraf granulat var ca 20 % mer biotillgängliga än Prograf kapslar. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus (undersökt för Prograf kapsel beredningen) är 20 - 25% (individuell spridning hos vuxna patienter 6 - 43%, hos njurtransplanterade barn 3 - 77%). Den orala biotillgängligheten för takrolimus är lägre när det ges efter en måltid.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet och därför kan behandling med Modigraf granulat påbörjas oralt.

Hos vissa patienter förfaller absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva.

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

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

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

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state för Modigraf. 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, vilket resulterar i förhållandet helblod/plasma 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 totalt kroppsclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalt kroppsclearance 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 medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 timmar respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till de kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

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.

### *Pediatriska data*

Hos levertransplanterade barn är den genomsnittliga orala biotillgängligheten av takrolimus (undersökt med Modigraf granulat)  $26\% \pm 23\%$  (individuell spridning hos levertransplanterade barn 4-80%). Data avseende oral biotillgänglighet av Modigraf för andra indikationer saknas. Efter oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till levertransplanterade barn uppnåddes steady-state koncentrationer av takrolimus inom 3 dagar hos majoriteten av patienterna. Hos lever- och njurtransplanterade barn har värden för totalt kroppsclearance på  $2,3 \pm 1,2$  ml/min/kg respektive  $2,1 \pm 0,6$  ml/min/kg setts. Stora åldersberoende variationer i totalt kroppsclearance och halveringstider har setts, framför allt i yngre åldrar, i ett begränsat antal kliniska prövningar med barn. Halveringstiden hos transplanterade barn är ca 12 timmar.

## **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 nanogram/ml vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärdet av koncentrationerna som observerats med Modigraf i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos honråtta sågs nedsatt reproduktion inklusive minskat antal 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**

Varje dospåse innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dospåse innehåller 473 mg laktos (som monohydrat).

Fullständig förteckning över hjälpämnen:

Laktosmonohydrat

Hypromellos (E464)

Kroskarmellosnatrium (E468)

## **Blandbarhet**

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC (polyvinylklorid) plast. Drickskärl, koppar, slangar och annan utrustning som används för att färdigställa och administrera suspensionen 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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$
$$\text{PEC} = 0,0016 \mu\text{g/L}$$

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\\_](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_)

## Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Suspensionen bör administreras omedelbart efter färdigställandet.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Granulat till oral suspension 1 mg* Vitt granulat

50 dospåsar dospåse, 2625:32, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Granulat till oral suspension 1 mg