

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel, hard inneholder 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 51,09 mg laktose.

Trykkfargen som brukes ved merking av kapslene inneholder spormengder av soyalecitin (0,48 % av totalinnholdet i trykkfargen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

Gelatinkapsler påtrykt "0.5 mg" med rødt på den lysegule øvre del av kapselen og "★ 647" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft.

Behandling av allograft-avstøting ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Advagrafbehandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives av og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling utføres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang fra vanlig formulering av takrolimus til depotformulering og vice versa er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av klinisk relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering bør terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Dosering

De anbefalte initiale dosene som er gitt nedenfor er kun ment å være veiledende. Advagraf administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Advagraf bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av monitorering av blodkonsentrasjonen (se nedenfor under

”Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon”). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Hos pasienter som har gjennomgått *de novo* nyre- og levertransplantasjon, var AUC_{0-24} for takrolimus på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere for Advagraf enn for kapslene med normal frisetting (Prograf) ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering målt ved bunnkonsentrasjoner, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter med begge formuleringer. For å sikre adekvat eksponering for legemidlet i perioden like etter transplantasjonen, anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i de to første ukene etter transplantasjonen ved behandling med Advagraf. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ”steady state” er oppnådd.

For å hemme transplantatavstøting må immunsuppressjonen opprettholdes, og det kan derfor ikke settes grense for varigheten av peroral behandling.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Endring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,10–0,20 mg/kg/døgn, gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte ca. 12–18 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang fra Prograf til Advagraf

Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf kapsler to ganger daglig og som skal overføres til behandling med Advagraf én gang daglig, bør få total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Advagraf bør administreres om morgenen.

Hos stabile pasienter som overføres fra Prograf-kapsler (to ganger daglig) til Advagraf (én gang daglig) med en total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg), var systemisk eksponering for takrolimus (AUC_{0-24}) ca. 10 % lavere for Advagraf enn for Prograf. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus i Advagraf er lik den for Prograf. Ved overgang fra Prograf kapsler til Advagraf bør bunnkonsentrasjoner av takrolimus (“trough”) måles før og innen to uker etter overgangen. Etter overgangen bør bunnkonsentrasjoner monitoreres, og dosejustering gjøres ved behov for å opprettholde den samme systemiske eksponeringen. Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med Advagraf bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograft-avstøting

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til håndtering av avstøtingsepisoder. Ved tegn på toksisitet som f.eks. kjente bivirkninger (se pkt. 4.8), kan det være nødvendig å redusere dosen av Advagraf.

Behandling av allograft-avstøting etter nyre- eller levertransplantasjon

Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Advagraf som gis én gang daglig, bør behandlingen starte med den perorale initialdosen som er anbefalt for profylakse mot avstøting av transplantat ved henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

Behandling av allograft-avstøting etter hjertetransplantasjon

Hos voksne som går over til Advagraf bør det gis en peroral initialdose på 0,15 mg/kg/døgn én gang daglig om morgenen.

Behandling av allograft-avstøting etter transplantasjon av andre allograft

Det finnes ingen klinisk erfaring med Advagraf hos lunge-, pankreas- eller tarmtransplanterte pasienter. Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon.

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av monitorering av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelige for å måle takrolimuskonsentrasjoner i fullblod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas i betraktning. I klinisk praksis monitoreres nå fullblodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus er lik for de to formuleringene Advagraf og Prograf.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør monitoreres i perioden etter transplantasjonen.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør måles ca. 24 timer etter at dosen med Advagraf er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjonen, etterfulgt av regelmessig monitorering under vedlikeholdsbehandling.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør også monitoreres nøye etter overgang fra Prograf til Advagraf, etter dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i fullblod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ønsket "steady state" oppnås.

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjoner. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonene i fullblod generelt ligget i området 5–20 ng/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 ng/ml hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjonen. Deretter, under vedlikeholdsbehandlingen, har konsentrasjonene vanligvis vært i området 5–15 ng/ml hos lever-, nyre-, og hjertetransplanterte pasienter.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det

imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Rase

Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Kjønn

Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Eldre personer

Det er ingen holdepunkter for at dosene bør justeres hos eldre personer.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelige, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Advagraf gis én gang daglig, om morgenen. Advagraf depotkapsler, harde bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasientene bør informeres om at tørkemidlet ikke skal svelges. Kapslene bør svelges **hele** sammen med væske (helst vann). Advagraf kapsler bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid, for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2). En glemt morgendose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbel dose neste morgen.

Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjonen, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst (se preparatomtalen for Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske) med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den tilsvarende indikasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor andre makrolider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Advagraf er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

Kliniske data for voksne pasienter er hittil ikke tilgjengelige for depotformuleringen av Advagraf ved behandling av allograft-avstøting som er resistent mot andre immunsuppressive legemidler.

Kliniske data er hittil ikke tilgjengelige for Advagraf ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av hjerteallograft.

I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk status, synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner.

Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonspotensial (se pkt. 4.5) – spesielt sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller indukere av CYP3A4 (slik som rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at den samme eksponeringen av takrolimus opprettholdes.

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Advagraf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert terapeutisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale lidelser

Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder av diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder av diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopier, er observert hos pasienter som er behandlet med Prograf og kan også oppstå ved bruk av Advagraf. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG, både før og etter transplantasjonen (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Advagraf-dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indukere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se pkt 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocyt-antistoffer (f.eks. basiliximab, daklizumab) øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-

VCA-serologi fastslås før behandling med Advagraf startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Pasienter som får behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf, har økt risiko for å få opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjoner). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene friskner fullstendig til etter gjennomføring av passende tiltak.

Erytroaplasi

Tilfeller med erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Spesielle grupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Advagraf kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Trykkfargen som brukes ved merking av Advagraf-kapslene inneholder soyalecitin. Risiko og grad av overfølsomhet veies mot fordelene ved bruk av Advagraf hos pasienter som er overfølsomme overfor peanøtter eller soya.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent å hemme eller inducere CYP3A4 kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å monitorere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (med EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å øke konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier har indikert at økte blodkonsentrasjoner hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metabolismen. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*.

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacetyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke konsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre aktive forbindelser med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).

Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus inkluderer prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

CYP3A4-indusere som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å redusere konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin, prikkperikum (*Johannesurt*, *Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever en doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensiale til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP3A4 kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

Andre interaksjoner som fører til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus krysser placenta. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av spontane aborter. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %). Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder. Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant.

Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Humane data viser at takrolimus skilles ut i morsmelk. Skadelige effekter på det nyfødte barnet kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de får behandling med Advagraf.

Fertilitet

En negativ effekt på hannlig fertilitet i form av redusert antall spermier og redusert spermimotoilitet ble observert hos rotter ved bruk av takrolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med bruk av alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av takrolimus (Advagraf) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster

Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose,
mindre vanlige: koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
ikke kjent: erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriske lidelser

svært vanlige: insomni
vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning/stemmingslidelser, mareritt
mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: hodepine, tremor
vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
sjeldne: hypertoni
svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
mindre vanlige: katarakt
sjeldne: blindhet

Sykdommer i øre og labyrint

vanlige: tinnitus
mindre vanlige: hypoakusis
sjeldne: nervedøvhhet

svært sjeldne: svekket hørsel

Hjertesykdommer

vanlige: iskemisk hjertesykdom, takykardi
mindre vanlige: hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopater, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
sjeldne: perikardeffusjon
svært sjeldne: *torsades de pointes*

Karsykdommer

svært vanlige: hypertensjon
vanlige: tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom
mindre vanlige: dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon
mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma
sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige: diaré, kvalme
vanlige: gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring
mindre vanlige: akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming
sjeldne: pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige: sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus
sjeldne: venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier
svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

vanlige: utslett, pruritus, alopesi, akne, økt svetting
mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet
sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

vanlige: artralgi, rygg smerter, muskelspasmer, smerter i ekstremiteter
mindre vanlige: leddsykdom
sjeldne: redusert bevegelighet

Sykdommer i nyre og urinveier

svært vanlige: redusert nyrefunksjon
vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør
mindre vanlige: hemolytisk-uremisk syndrom, anuri
svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

vanlige:	febersykdommer, smerter og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur
mindre vanlige:	influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse
sjeldne:	fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørste
svært sjeldne:	økt mengde fettvev

Undersøkelser

svært vanlige:	unormale leverfunksjonstester
vanlige:	økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning
mindre vanlige:	økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet
svært sjeldne:	avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

vanlige:	forstyrrelser i funksjon av primært transplantat
----------	--

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlig formulering og depotformulering er observert. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert (forekomst kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert ved bruk av takrolimus, og symptomene inkluderer tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin, og alaninaminotransferase (ALAT). Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolprotein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, og fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-cellene, og hindrer dermed transkripsjon av et avgrenset sett av cytokingener.

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktivering av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ -interferon) og uttrykk av interleukin-2-reseptoren.

Resultater fra kliniske studier gjennomført med takrolimus administrert som Advagraf én gang daglig

Levertransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 471 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* levertransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 32,6 % i Advagraf-gruppen (N=237) og 29,3 % i Prograf-gruppen (N=234). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,3 % (95 % konfidensintervall (-5,7 %, 12,3 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 89,2 % for Advagraf og 90,8 % for Prograf. I Advagraf-gruppen døde 25 pasienter (14 kvinner, 11 menn), mens det i Prograf-gruppen døde 24 pasienter (5 kvinner, 19 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 85,3 % for Advagraf og 85,6 % for Prograf.

Nyretransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 667 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 18,6 % i Advagraf-gruppen (N=331) og 14,9 % i Prograf-gruppen (N=336). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,8 % (95 % konfidensintervall (-2,1 %, 9,6 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 96,9 % for Advagraf og 97,5 % for Prograf. I Advagraf-gruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i Prograf-gruppen døde 8 pasienter (3 kvinner, 5 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 91,5 % for Advagraf og 92,8 % for Prograf.

Sikkerhet og effekt av Prograf, ciklosporin og Advagraf, alle brukt i kombinasjon med basiliksimab antistoffinduksjon, MMF og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 638 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomst av uteblitt effekt etter 12 måneder (definert som død, avstøting av transplantat, akutt avstøting bekreftet ved biopsi eller pasienter som ikke kunne følges opp ("lost to follow up")) var 14,0 % i Advagraf-gruppen (N=214), 15,1 % i Prograf-gruppen (N=212) og 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N=212). Forskjellen mellom behandlingene var -3,0 % (Advagraf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-9,9 %, 4,0 %)) for Advagraf vs. ciklosporin og -1,9 % (Prograf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-8,9 %, 5,2 %)) for Prograf vs. ciklosporin. Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 98,6 % for Advagraf, 95,7 % for Prograf og 97,6 % for ciklosporin. I Advagraf-gruppen døde 3 pasienter (alle menn), i Prograf-gruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i ciklosporin-gruppen døde 6 pasienter (3 kvinner, 3 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 96,7 % for Advagraf, 92,9 % for Prograf og 95,7 % for ciklosporin.

Klinisk sikkerhet og effekt ved Prograf-kapsler to ganger daglig ved primære organtransplantasjoner

I prospektive studier ble Prograf gitt peroralt undersøkt som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for Prograf gitt peroralt i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene der Prograf ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie med peroralt administrert Prograf tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtingsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % versus 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøting, bronkiolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen (2,86 %

versus 8,57 %). 1-års overlevelsesfrekvens var 80,8 % i takrolimus-gruppen og 83 % i ciklosporin-gruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 ng/ml. Pasientoverlevelse ved 1 år var 83 % i takrolimus-gruppen og 71 % i ciklosporin-gruppen. Pasientoverlevelse ved 2 år var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtningsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimus-gruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporin-gruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimus-gruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporin-gruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporin-gruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 ng/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 73,1 % i takrolimus-gruppen mot 79,2 % i ciklosporin-gruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimus-gruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %).

De tre studiene viste like overlevelsesfrekvenser. Forekomst av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert en signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie med peroralt administrert Prograf omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre, og som ble randomisert til takrolimus- ($n = 103$) eller ciklosporinbehandling ($n = 102$). Initial peroral dose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 ng/ml innen dag 5 og 5–10 ng/ml etter måned 6. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplantatet var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert Prograf til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelsesfrekvens for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var initial peroral dose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapinger, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere initiale doser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 ng/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Advagraf er en formulering med forlenget frigjøring (depot formulering) av takrolimus som resulterer i en forlenget peroral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon i blodet (C_{max}) på ca. 2 timer (t_{max}).

Absorpsjonen varierer og gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med Prograf-formuleringen) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6 %–43 %). Den perorale biotilgjengeligheten av Advagraf var redusert ved

administrering etter et måltid. Både hastigheten og graden av absorpsjon av Advagraf var redusert ved administrering sammen med mat.

Gallegjennomstrømmingen påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Advagraf kan derfor startes peroralt.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i fullblod ved "steady state" for Advagraf. Monitorering av bunnkonsentrasjoner i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i en distribusjonsratio mellom fullblods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady state" basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Metabolisme

Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseres i betydelig grad også i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av metabolittene er vist å ha immunsuppressiv aktivitet *in vitro*, som ligner den for takrolimus. De andre metabolittene har bare svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede i lave konsentrasjoner. Metabolittene bidrar derfor ikke til den farmakologiske aktiviteten av takrolimus.

Ekskresjon

Takrolimus er en lav-clearance forbindelse. Hos friske individer var gjennomsnittlig total "body clearance" estimert fra fullblodkonsentrasjoner 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertetransplantasjon er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time. Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearance-verdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod ca. 43 timer.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Ca. 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrer og pankreas var hovedorganene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoxiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.

Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 ng/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med Advagraf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksisitet hos mødre. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunddyrene, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst. Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanndyrene, i form av redusert spermantall og -bevegelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Hypromellose
Etylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselskall:

Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Gelatin.

Trykkfarge (Opacode S-1-15083):

Skjellakk
Lecitin (soya-)
Simetikon
Rødt jernoksid (E 172)
Hydroksypropylcellulose.

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibel med PVC (polyvinylklorid). Slangere, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning av en suspensjon av Advagraf må ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning av aluminiumspakningen: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/PVDC-aluminiumsblistere eller endose perforerte blistere pakket i en aluminiumspose med tørkemiddel som inneholder 10 kapsler per blister.

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, harde i blistere eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/001

EU/1/07/387/002

EU/1/07/387/009

EU/1/07/387/014

EU/1/07/387/015

EU/1/07/387/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2007

Dato for siste fornyelse: 13. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 1 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel, hard inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 102,17 mg laktose.

Trykkfargen som brukes ved merking av kapslene inneholder spormengder av soyalecitin (0,48 % av totalinnholdet i trykkfargen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard.

Gelatinkapsler påtrykt "1 mg" med rødt på den hvite øvre del av kapselen og "★ 677" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft.

Behandling av allograft-avstøting ved resistens mot andre immunsuppressive midler hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Advagrafbehandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives av og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling utføres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang fra vanlig formulering av takrolimus til depotformulering og vice versa er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av kliniske, relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering bør terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Dosering

De anbefalte initiale dosene som er gitt nedenfor er kun ment å være veiledende. Advagraf administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Advagraf bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av monitorering av blodkonsentrasjonen (se nedenfor under

”Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon”). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Hos pasienter som har gjennomgått *de novo* nyre- og levertransplantasjon, var AUC_{0-24} for takrolimus på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere for Advagraf enn for kapslene med normal frisetting (Prograf) ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering, målt ved bunnkonsentrasjoner, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter med begge formuleringer. For å sikre adekvat eksponering for legemidlet i perioden like etter transplantasjonen anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i de to første ukene etter transplantasjonen ved behandling med Advagraf. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ”steady state” er nådd.

For å hemme transplantatavstøting må immunsuppressjonen opprettholdes, og det kan derfor ikke settes grense for varigheten av peroral behandling.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Endring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,10–0,20 mg/kg/døgn, gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte ca. 12–18 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang fra Prograf til Advagraf

Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf kapsler to ganger daglig og som skal overføres til behandling med Advagraf én gang daglig, bør få total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Advagraf bør administreres om morgenen.

Hos stabile pasienter som overføres fra Prograf-kapsler (to ganger daglig) til Advagraf (én gang daglig) med en total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg), var systemisk eksponering for takrolimus (AUC_{0-24}) ca. 10 % lavere for Advagraf enn for Prograf. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus i Advagraf er lik den for Prograf. Ved overgang fra Prograf kapsler til Advagraf bør bunnkonsentrasjoner (”trough”) av takrolimus måles før og innen to uker etter overgangen. Etter overgangen bør bunnkonsentrasjoner monitoreres, og dosejustering gjøres ved behov for å opprettholde den samme systemiske eksponeringen. Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med Advagraf bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograft-avstøting

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til håndtering av avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet som f.eks. kjente bivirkninger (se pkt. 4.8) kan det være nødvendig å redusere dosen av Advagraf.

Behandling av allograft-avstøting etter nyre- eller levertransplantasjon

Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Advagraf som gis én gang daglig, bør behandlingen starte med den perorale initialdosen som er anbefalt for profylakse mot avstøting av transplantat ved henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

Behandling av allograft-avstøting etter hjertetransplantasjon

Hos voksne som går over til Advagraf bør det gis en peroral initialdose på 0,15 mg/kg/døgn én gang daglig om morgenen.

Behandling av allograft-avstøting etter transplantasjon av andre allograft

Det finnes ingen klinisk erfaring med Advagraf hos lunge-, pankreas- eller tarmtransplanterte pasienter, men Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av monitorering av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelige for å måle takrolimuskonsentrasjoner i fullblod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas i betraktning. I klinisk praksis monitoreres nå fullblodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus er lik for de to formuleringene Advagraf og Prograf.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør monitoreres i perioden etter transplantasjonen.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør måles ca. 24 timer etter at dosen med Advagraf er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjonen, etterfulgt av regelmessig monitorering under vedlikeholdsbehandling.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør også nøye monitoreres etter overgang fra Prograf til Advagraf, etter dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i fullblod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ønsket "steady state" oppnås.

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjoner.

I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonene i fullblod generelt ligget i området 5–20 ng/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 ng/ml hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjonen. Deretter, under vedlikeholdsbehandlingen, har konsentrasjonene vanligvis vært i området 5–15 ng/ml hos lever-, nyre-, og hjertetransplanterte pasienter.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon: Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det

imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Rase

Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Kjønn

Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Eldre personer

Det er ingen holdepunkter for at dosene bør justeres hos eldre personer.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelige, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Advagraf gis én gang daglig, om morgenen. Advagraf depotkapsler, harde bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasientene bør informeres om at tørkemidlet ikke skal svelges. Kapslene bør svelges **hele** sammen med væske (helst vann).

Advagraf kapsler bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid, for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2). En glemt morgendose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbel dose neste morgen.

Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjonen, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst (se preparatomtalen for Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske) med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den tilsvarende indikasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor makrolider

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Advagraf er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

Kliniske data for voksne pasienter, er hittil ikke tilgjengelige for depotformuleringen av Advagraf ved behandling av allograft-avstøting som er resistent mot andre immunsuppressive legemidler.

Kliniske data er hittil ikke tilgjengelige for Advagraf ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av hjerteallograft.

I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk status, synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner.

Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonspotensial (se pkt. 4.5) – spesielt sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller indukere av CYP3A4 (slik som rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjon i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at samme eksponering av takrolimus opprettholdes.

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Advagraf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert terapeutisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale lidelser

Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder av diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder av diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopater, er observert hos pasienter som er behandlet med Prograf og kan også oppstå ved bruk av Advagraf. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG både før og etter transplantasjonen (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Advagraf-dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indukere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocyt-antistoffer (f.eks. basiliximab, daklizumab), øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-

VCA-serologi fastslås før behandling med Advagraf startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Pasienter som får behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf, har økt risiko for å få opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjoner). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene tilfriskner fullstendig till etter gjennomføring av passende tiltak.

Erytroaplasi

Tilfeller med erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Spesielle grupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Advagraf kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Trykkfargen som brukes ved merking av Advagraf-kapslene inneholder soyalecitin. Risiko og grad av overfølsomhet veies mot fordelene ved bruk av Advagraf hos pasienter som er overfølsomme overfor peanøtter eller soya.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent å hemme eller indusere CYP3A4 kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å monitorere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (med EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og å avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å øke konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier har indikert at økte blodkonsentrasjoner hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metabolismen. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*.

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*:

bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytol, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke konsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre aktive forbindelser med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).

Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus inkluderer prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

CYP3A4-indusere som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å redusere konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin, prikkperikum (Johannesurt, *Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever en doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensielle til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP3A4 kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

Andre interaksjoner som fører til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus krysser placenta. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av spontane aborter. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst på 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %. Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder). Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant.

Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Humane data viser at takrolimus skilles ut i morsmelk. Skadelige effekter på det nyfødte barnet kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de får behandling med Advagraf.

Fertilitet

En negativ effekt på hannlig fertilitet i form av redusert antall spermier og redusert spermimotoilitet ble observert hos rotter ved bruk av takrolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med bruk av alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av takrolimus (Advagraf) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster

Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose,
mindre vanlige: koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
ikke kjent: erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriske lidelser

svært vanlige: insomni
vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning/stemmingslidelser, mareritt
mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: hodepine, tremor
vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
sjeldne: hypertoni
svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
mindre vanlige: katarakt
sjeldne: blindhet

Sykdommer i øre og labyrint

vanlige: tinnitus
mindre vanlige: hypoakusis

sjeldne: nervedøvheth
svært sjeldne: svekket hørsel

Hjertesykdommer

vanlige: iskemisk hjertesykdom, takykardi
mindre vanlige: hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopater, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
sjeldne: perikardeffusjon
svært sjeldne: *torsades de pointes*

Karsykdommer

svært vanlige: hypertensjon
vanlige: tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom
mindre vanlige: dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon
mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma
sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige: diaré, kvalme
vanlige: gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring
mindre vanlige: akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming
sjeldne: pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige: sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus
sjeldne: venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier
svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

vanlige: utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting
mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet
sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

vanlige: artralgi, ryggsmerte, muskelspasmer, smerte i ekstremiteter
mindre vanlige: leddsykdom
sjeldne: redusert bevegelighet

Sykdommer i nyre og urinveier

svært vanlige: redusert nyrefunksjon
vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør
mindre vanlige: hemolytisk-uremisk syndrom, anuri
svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

vanlige: febersykdommer, smerte og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur

mindre vanlige: influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse

sjeldne: fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørste

svært sjeldne: økt mengde fettvev

Undersøkelser

svært vanlige: unormale leverfunksjonstester

vanlige: økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning

mindre vanlige: økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet

svært sjeldne: avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlig formulering og depotformulering er observert. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert (forekomst kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert ved bruk av takrolimus, og symptomene inkluderer tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin, og alaninaminotransferase (ALAT). Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolprotein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, og fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-cellene, og hindrer dermed transkripsjon av et avgrenset sett av cytokingener.

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktivering av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ -interferon) og uttrykk av interleukin-2-reseptoren.

Resultater fra kliniske studier gjennomført med takrolimus administrert som Advagraf én gang daglig

Levertransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 471 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* levertransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 32,6 % i Advagrafgruppen (N=237) og 29,3 % i Prografgruppen (N=234). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,3 % (95 % konfidensintervall (-5,7 %, 12,3 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 89,2 % for Advagraf og 90,8 % for Prograf. I Advagrafgruppen døde 25 pasienter (14 kvinner, 11 menn), mens det i Prografgruppen døde 24 pasienter (5 kvinner, 19 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 85,3 % for Advagraf og 85,6 % for Prograf.

Nyretransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 667 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 18,6 % i Advagrafgruppen (N=331) og 14,9 % i Prografgruppen (N=336). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,8 % (95 % konfidensintervall (-2,1 %, 9,6 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 96,9 % for Advagraf og 97,5 % for Prograf. I Advagrafgruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i Prografgruppen døde 8 pasienter (3 kvinner, 5 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 91,5 % for Advagraf og 92,8 % for Prograf.

Sikkerhet og effekt av Prograf, ciklosporin og Advagraf, alle brukt i kombinasjon med basiliksimab antistoffinduksjon, MMF og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 638 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomst av uteblitt effekt etter 12 måneder (definert som død, avstøting av transplantat, akutt avstøting bekreftet ved biopsi eller pasienter som ikke kunne følges opp ("lost to follow up")) var 14,0 % i Advagrafgruppen (N=214), 15,1 % i Prografgruppen (N=212) og 17,0 % i ciklosporingruppen (N=212). Forskjellen mellom behandlingene var -3,0 % (Advagraf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-9,9 %, 4,0 %)) for Advagraf vs. ciklosporin og -1,9 % (Prograf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-8,9 %, 5,2 %)) for Prograf vs. ciklosporin. Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 98,6 % for Advagraf, 95,7 % for Prograf og 97,6 % for ciklosporin. I Advagrafgruppen døde 3 pasienter (alle menn), i Prografgruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i ciklosporinarmen døde 6 pasienter (3 kvinner, 3 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 96,7 % for Advagraf, 92,9 % for Prograf og 95,7 % for ciklosporin.

Klinisk sikkerhet og effekt ved Prograf-kapsler to ganger daglig ved primære organtransplantasjoner

I prospektive studier ble Prograf gitt peroralt undersøkt som primært immunosuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for Prograf gitt peroralt i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene der Prograf ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekteresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie med peroralt administrert Prograf tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtingsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % versus 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøting,

bronkiolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen (2,86 % versus 8,57 %). 1-års overlevelsesfrekvens var 80,8 % i takrolimusgruppen og 83 % i ciklosporingruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 ng/ml. Pasientoverlevelse ved 1 år var 83 % i takrolimusgruppen og 71 % i ciklosporingruppen. Pasientoverlevelse ved 2 år var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtningsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimusgruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimusgruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporingruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 ng/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 73,1 % i takrolimusgruppen mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %).

De tre studiene viste like overlevelsesfrekvenser. Forekomst av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert en signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie med peroralt administrert Prograf omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre, og som ble randomisert til takrolimus- ($n = 103$) eller ciklosporinbehandling ($n = 102$). Initial peroral dose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 ng/ml innen dag 5 og 5–10 ng/ml etter måned 6. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplantatet var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert Prograf til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelsesfrekvens for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var initial peroral dose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapingner, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere initiale doser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 ng/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Advagraf er en formulering med forlenget frigjøring (depot formulering) av takrolimus som resulterer i en forlenget peroral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon i blodet (C_{max}) på ca. 2 timer (t_{max}). Absorpsjonen varierer og gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med Prograf-formuleringen) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6 %–43 %). Den

perorale biotilgjengeligheten av Advagraf var redusert ved administrering etter et måltid. Både hastigheten og graden av absorpsjon av Advagraf var redusert ved administrering sammen med mat. Gallegjennomstrømmingen påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Advagraf kan derfor startes peroralt.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i fullblod ved "steady state" for Advagraf. Monitorering av bunnkonsentrasjoner i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i en distribusjonsratio mellom fullblods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady state" basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Metabolisme

Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450 3A4. Takrolimus metaboliseres også i betydelig grad i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av disse har vist immunsuppressiv aktivitet *in vitro* som ligner den for takrolimus. De andre metabolittene har bare svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede i lave konsentrasjoner. Metabolittene bidrar derfor ikke til den farmakologiske aktiviteten av takrolimus.

Ekskresjon

Takrolimus er en lavclearance forbindelse. Hos friske individer var gjennomsnittlig total "body clearance" estimert fra fullblodkonsentrasjoner 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertetransplantasjon er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time.

Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearance-verdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod ca. 43 timer.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Ca. 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrer og pankreas var hovedorganene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoxiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.

Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 ng/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med Advagraf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksisitet hos mødrene. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunddyrene, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst. Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanndyrene, i form av redusert spermantall og -bevegelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Hypromellose
Etylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselskall:

Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Gelatin.

Trykkfarge (Opacode S-1-15083):

Skjellakk
Lecitin (soya-)
Simetikon
Rødt jernoksid (E 172)
Hydroksypropylcellulose.

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibel med PVC (polyvinylklorid). Slanger, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning av en suspensjon av Advagraf må ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning av aluminiumspakningen: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/PVDC-aluminiumsbliester eller endose perforert bliester pakket i en aluminiumspose med tørkemiddel som inneholder 10 kapsler per bliester.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, harde i bliester eller 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte bliestere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2007
Dato for siste fornyelse: 13. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 3 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel, hard inneholder 3 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 306,52 mg laktose.

Trykkfargen som brukes ved merking av kapslene inneholder spormengder av soyalecitin (0,48 % av totalinnholdet i trykkfargen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

Gelatinkapsler påtrykt "3 mg" med rødt på den oransje øvre del av kapselen og "★ 637" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft.

Behandling av allograft-avstøting ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Advagrafbehandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives av og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling utføres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang fra vanlig formulering av takrolimus til depotformulering og vice versa er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av klinisk, relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering bør terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Dosering

De anbefalte initiale dosene som er gitt nedenfor er kun ment å være veiledende. Advagraf administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Advagraf bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av monitorering av blodkonsentrasjonen (se nedenfor under Monitorering

av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon”). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Hos pasienter som har gjennomgått *de novo* nyre- og levertransplantasjon, var AUC_{0-24} for takrolimus på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere for Advagraf enn for kapslene med normal frisetting (Prograf) ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering målt ved bunnkonsentrasjoner, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter med begge formuleringer. For å sikre adekvat eksponering for legemidlet i perioden like etter transplantasjonen anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i de to første ukene etter transplantasjonen ved behandling med Advagraf. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ”steady state” er oppnådd.

For å hemme transplantatavstøting må immunsuppressjonen opprettholdes, og det kan derfor ikke settes grense for varigheten av peroral behandling.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Endring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,10–0,20 mg/kg/døgn, gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte ca. 12–18 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang fra Prograf til Advagraf

Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf kapsler to ganger daglig og som skal overføres til behandling med Advagraf én gang daglig, bør få total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Advagraf bør administreres om morgenen.

Hos stabile pasienter som overføres fra Prograf-kapsler (to ganger daglig) til Advagraf (én gang daglig) med en total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg), var systemisk eksponering for takrolimus (AUC_{0-24}) ca. 10 % lavere for Advagraf enn for Prograf. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus i Advagraf er lik den for Prograf. Ved overgang fra Prograf kapsler til Advagraf bør bunnkonsentrasjoner av takrolimus måles før og innen to uker etter overgangen. Etter overgangen bør bunnkonsentrasjoner monitoreres, og dosejustering gjøres ved behov for å opprettholde den samme systemiske eksponeringen.

Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med Advagraf bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograft-avstøting

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til håndtering av avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet (som f.eks. kjente bivirkninger, (se pkt. 4.8) kan det være nødvendig å redusere dosen av Advagraf.

Behandling av allograft-avstøting etter nyre- eller levertransplantasjon

Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Advagraf som gis én gang daglig, bør behandlingen starte med den perorale initialdosen som er anbefalt for profylakse mot avstøting av transplantat ved henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

Behandling av allograft-avstøting etter hjertetransplantasjon

Hos voksne som går over til Advagraf bør det gis en peroral initialdose på 0,15 mg/kg/døgn én gang daglig om morgenen.

Behandling av allograft-avstøting etter transplantasjon av andre allograft

Det finnes ingen klinisk erfaring med Advagraf hos lunge-, pankreas- eller tarmtransplanterte pasienter. Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøttingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av monitorering av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelige for å måle takrolimuskonsentrasjoner i fullblod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas i betraktning. I klinisk praksis monitoreres nå fullblodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder.

Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus er lik for de to formuleringene Advagraf og Prograf.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør monitoreres i perioden etter transplantasjonen.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør måles ca. 24 timer etter at dosen med Advagraf er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjonen, etterfulgt av regelmessig monitorering under vedlikeholdsbehandling.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør også monitoreres nøye etter overgang fra Prograf til Advagraf, etter dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i fullblod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ønsket "steady state" oppnås.

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjoner. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonene i fullblod generelt ligget i området 5–20 ng/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 ng/ml hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjonen. Deretter, under vedlikeholdsbehandlingen, har konsentrasjonene vanligvis vært i området 5–15 ng/ml hos lever-, nyre-, og hjertetransplanterte pasienter.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Rase

Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Kjønn

Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Eldre personer

Det er ingen holdepunkter for at dosene bør justeres hos eldre personer.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelige, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Advagraf gis én gang daglig, om morgenen. Advagraf depotkapsler, harde bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasientene bør informeres om at tørkemidlet ikke skal svelges. Kapslene bør svelges **hele** sammen med væske (helst vann).

Advagraf kapsler bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid, for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2). En glemt morgendose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbel dose neste morgen.

Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjonen, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst (se preparatomtalen for Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske) med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den tilsvarende indikasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre makrolider

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Advagraf er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt.

Kliniske data for voksne pasienter er hittil ikke tilgjengelig for depotformuleringen av Advagraf ved behandling av allograft-avstøting som er resistent mot andre immunsuppressive legemidler.

Kliniske data er hittil ikke tilgjengelige for Advagraf ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av hjerteallograft.

I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk status, synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner. Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonspotensial (se pkt. 4.5)- spesielt sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller indukere av CYP3A4 (slik som rifampicin, rifabutin) brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at samme eksponering av takrolimus opprettholdes.

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Advagraf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert terapeutisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale lidelser

Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder av diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder av diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopati, er observert hos pasienter som er behandlet med Prograf og kan også oppstå ved bruk av Advagraf. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko som får kraftig immunsuppressiv behandling overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG både før og etter transplantasjonen (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Advagraf-dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indukere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se pkt 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig

behandling med antilymfocyt-antistoffer (f.eks. basiliksimab, daklizumab), øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandling med Advagraf startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Pasienter som får behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf, har økt risiko for å få opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjoner). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f. eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene tilfriskner fullstendig til etter gjennomføring av passende tiltak.

Erytroplasi

Tilfeller med erytroplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Spesielle grupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Advagraf kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Trykkfargen som brukes ved merking av Advagraf-kapslene inneholder soyalecitin. Risiko og grad av overfølsomhet veies mot fordelene ved bruk av Advagraf hos pasienter som er overfølsomme overfor peanøtter eller soya.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent å hemme eller inducere CYP3A4 kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å monitorere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (med EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og avbryte eller

justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å øke konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier har indikert at økte blodkonsentrasjoner hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metabolismen. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*.

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*:

bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacetyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke konsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre aktive forbindelser med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).

Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus inkluderer prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

CYP3A4-indusere som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å redusere konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin, prikkperikum (Johannesurt, *Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever en doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensiale til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP3A4 kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

Andre interaksjoner som fører til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås. (se pkt. 4.4).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus krysser placenta. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av spontane aborter. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %). Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder). Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant.

Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Humane data viser at takrolimus skilles ut i morsmelk. Skadelige effekter på det nyfødte barnet kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de får behandling med Advagraf.

Fertilitet

En negativ effekt på hannlig fertilitet i form av redusert antall spermier og redusert spermimotoilitet ble observert hos rotter ved bruk av takrolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og neurologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med bruk av alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av takrolimus (Advagraf) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$),

ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster

Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose,
mindre vanlige: koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
ikke kjent: erytroaplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriske lidelser

svært vanlige: insomni
vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykkhet, endringer i sinnsstemning/stemmingslidelser, mareritt
mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: hodepine, tremor
vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
sjeldne: hypertoni
svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
mindre vanlige: katarakt
sjeldne: blindhet

Sykdommer i øre og labyrint

vanlige:	tinnitus
mindre vanlige:	hypoakusis
sjeldne:	nervedøvheter
svært sjeldne:	svekket hørsel

Hjertesykdommer

vanlige:	iskemisk hjertesykdom, takykardi
mindre vanlige:	hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopier, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
sjeldne:	perikardeffusjon
svært sjeldne:	<i>torsades de pointes</i>

Karsykdommer

svært vanlige:	hypertensjon
vanlige:	tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom
mindre vanlige:	dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige:	parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon
mindre vanlige:	respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma
sjeldne:	akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige:	diaré, kvalme
vanlige:	gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring
mindre vanlige:	akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming
sjeldne:	pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige:	sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus
sjeldne:	venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier
svært sjeldne:	leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

vanlige:	utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting
mindre vanlige:	dermatitt, fotosensitivitet
sjeldne:	toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
svært sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

vanlige:	artralgi, ryggsmerte, muskelspasmer, smerte i ekstremiteter
mindre vanlige:	leddsykdom
sjeldne:	redusert bevegelighet

Sykdommer i nyre og urinveier

svært vanlige:	redusert nyrefunksjon
vanlige:	nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør
mindre vanlige:	hemolytisk-uremisk syndrom, anuri

svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

vanlige: febersykdommer, smerte og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur,

mindre vanlige: influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse

sjeldne: fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørste

svært sjeldne: økt mengde fettvev

Undersøkelser

svært vanlige: unormale leverfunksjonstester

vanlige: økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning

mindre vanlige: økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet

svært sjeldne: avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlig formulering og depotformulering er observert. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert (forekomst kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert ved bruk av takrolimus, og symptomene inkluderer tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin, og alaninaminotransferase (ALAT). Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolprotein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, og fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-cellene, og hindrer dermed transkripsjon av et avgrenset sett av

cytokingener.

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ -interferon) og uttrykk av interleukin-2-reseptoren.

Resultater fra kliniske studier gjennomført med takrolimus administrert som Advagraf én gang daglig

Levertransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 471 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* levertransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 32,6 % i Advagrafgruppen (N=237) og 29,3 % i Prografgruppen (N=234). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,3 % (95 % konfidensintervall (-5,7 %, 12,3 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 89,2 % for Advagraf og 90,8 % for Prograf. I Advagrafgruppen døde 25 pasienter (14 kvinner, 11 menn), mens det i Prografgruppen døde 24 pasienter (5 kvinner, 19 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 85,3 % for Advagraf og 85,6 % for Prograf.

Nyretransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 667 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 18,6 % i Advagrafgruppen (N=331) og 14,9 % i Prografgruppen (N=336). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,8 % (95 % konfidensintervall (-2,1 %, 9,6 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 96,9 % for Advagraf og 97,5 % for Prograf. I Advagrafgruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn), mens i Prografgruppen døde 8 pasienter (3 kvinner, 5 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 91,5 % for Advagraf og 92,8 % for Prograf.

Sikkerhet og effekt av Prograf, ciklosporin og Advagraf, alle brukt i kombinasjon med basiliksimab antistoffinduksjon, MMF og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 638 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomst av uteblitt effekt etter 12 måneder (definert som død, avstøting av transplantat, akutt avstøting bekreftet ved biopsi eller pasienter som ikke kunne følges opp ("lost to follow up")) var 14,0 % i Advagrafgruppen (N=214), 15,1 % i Prografgruppen (N=212) og 17,0 % i ciklosporingruppen (N=212). Forskjellen mellom behandlingene var -3,0 % (Advagraf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-9,9 %, 4,0 %)) for Advagraf vs. ciklosporin og -1,9 % (Prograf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-8,9 %, 5,2 %)) for Prograf vs. ciklosporin. Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 98,6 % for Advagraf, 95,7 % for Prograf og 97,6 % for ciklosporin. I Advagrafgruppen døde 3 pasienter (alle menn), mens i Prografgruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i ciklosporinarmen døde 6 pasienter (3 kvinner, 3 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 96,7 % for Advagraf, 92,9 % for Prograf og 95,7 % for ciklosporin.

Klinisk sikkerhet og effekt ved Prograf -kapsler to ganger daglig ved primære organtransplantasjoner

I prospektive studier ble Prograf gitt peroralt undersøkt som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for Prograf gitt peroralt i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene der Prograf ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie med peroralt administrert Prograf tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03

mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtningsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % versus 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøtning, bronkiolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen (2,86 % versus 8,57 %). 1-års overlevelsesfrekvens var 80,8 % i takrolimusgruppen og 83 % i ciklosporingruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 ng/ml. Pasientoverlevelse ved 1 år var 83 % i takrolimusgruppen og 71 % i ciklosporingruppen. Pasientoverlevelse ved 2 år var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtningsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimusgruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimusgruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporingruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 ng/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 73,1 % i takrolimusgruppen mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %).

De tre studiene viste like overlevelsesfrekvenser. Forekomst av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert en signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie med peroralt administrert Prograf omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre, og som ble randomisert til takrolimus- ($n = 103$) eller ciklosporinbehandling ($n = 102$). Initial peroral dose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 ng/ml innen dag 5 og 5–10 ng/ml etter måned 6. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplantatet var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert Prograf til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelsesfrekvens for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var initial peroral dose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapinger, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere initiale doser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 ng/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Advagraf er en formulering med forlenget frigjøring (depot formulering) av takrolimus som resulterer i en forlenget peroral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon i blodet (C_{max}) på ca. 2 timer (t_{max}). Absorpsjonen varierer og

gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med Prograf-formuleringen) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6 %–43 %). Den perorale biotilgjengeligheten av Advagraf var redusert ved administrering etter et måltid. Både hastigheten og graden av absorpsjon av Advagraf var redusert ved administrering sammen med mat. Gallegjennomstrømmingen påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Advagraf kan derfor startes peroralt.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i fullblod ved ”steady state” for Advagraf. Monitorering av bunnkonsentrasjoner i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i en distribusjonsratio mellom fullblods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved ”steady state” basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Metabolisme

Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450 3A4. Takrolimus metaboliseres også i betydelig grad i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av disse har vist immunsuppressiv aktivitet *in vitro* som ligner den for takrolimus. De andre metabolittene har bare svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede i lave konsentrasjoner. Metabolittene bidrar derfor ikke til den farmakologiske aktiviteten av takrolimus.

Ekskresjon

Takrolimus er en lavclearance forbindelse. Hos friske individer var gjennomsnittlig total ”body clearance” estimert fra fullblodkonsentrasjoner 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertettransplantasjon er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time.

Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearance-verdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod ca. 43 timer.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Ca. 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrer og pankreas var hovedorganene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoxiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.

Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 ng/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med Advagraf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste

signifikant toksitet hos mødrene. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunndyrene, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst.

Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanndyrene, i form av redusert spermantall og -bevegelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Hypromellose
Etylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselskall:

Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Gelatin.

Trykkfarge (Opacode S-1-15083):

Skjellakk
Lecitin (soya-)
Simetikon
Rødt jernoksid (E 172)
Hydroksypropylcellulose.

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibel med PVC (polyvinylklorid). Slangere, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning av en suspensjon av Advagraf må ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning av aluminiumspakningen: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/PVDC-aluminiumsbliester eller endose perforert bliester pakket i en aluminiumspose med tørkemiddel som inneholder 10 kapsler per bliester.

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, harde i bliester eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte bliestere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2007
Dato for siste fornyelse: 13. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 5 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depotkapsel, hard inneholder 5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver kapsel inneholder 510,9 mg laktose.

Trykkfargen som brukes ved merking av kapslene inneholder spormengder av soyalecitin (0,48 % av totalinnholdet i trykkfargen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard.

Gelatinkapsler påtrykt "5 mg" med rødt på den grårøde øvre del av kapselen og "★ 687" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av nyre- eller leverallograft.

Behandling av allograft-avstøting ved resistens mot andre immunsuppressive midler hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Advagrafbehandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives av og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling utføres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang fra vanlig formulering av takrolimus til depotformulering og vice versa er ikke uten risiko, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av kliniske, relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering bør terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Dosering

De anbefalte initiale dosene som er gitt nedenfor er kun ment å være veiledende. Advagraf administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative fasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Advagraf bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av monitorering av blodkonsentrasjonen (se nedenfor under

”Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon”). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Hos pasienter som har gjennomgått *de novo* nyre- og levertransplantasjon, var AUC_{0-24} for takrolimus på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere for Advagraf enn for kapslene med normal frisetting (Prograf) ved tilsvarende doser. Ved dag 4 er systemisk eksponering, målt ved bunnkonsentrasjoner, lik for både nyre- og levertransplanterte pasienter med begge formuleringer. For å sikre adekvat eksponering for legemidlet i perioden like etter transplantasjonen anbefales grundig og hyppig overvåking av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i de to første ukene etter transplantasjonen ved behandling med Advagraf. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ”steady state” er oppnådd.

For å hemme transplantatavstøting må immunsuppressjonen opprettholdes, og det kan derfor ikke settes noen grense for varigheten av peroral behandling.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Endring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Behandling med Advagraf bør starte med en dose på 0,10–0,20 mg/kg/døgn, gitt én gang daglig, om morgenen. Administrering bør starte ca. 12–18 timer etter avsluttet kirurgi.

Dosene av Advagraf reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I noen tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette med Advagraf monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang fra Prograf til Advagraf

Pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Prograf kapsler to ganger daglig og som skal overføres til behandling med Advagraf én gang daglig, bør få total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Advagraf bør administreres om morgenen.

Hos stabile pasienter som overføres fra Prograf-kapsler (to ganger daglig) til Advagraf (én gang daglig) med en total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg), var systemisk eksponering for takrolimus (AUC_{0-24}) ca. 10 % lavere for Advagraf enn for Prograf. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus i Advagraf er lik den for Prograf. Ved overgang fra Prograf kapsler til Advagraf bør bunnkonsentrasjoner (”trough”) av takrolimus måles før og innen to uker etter overgangen. Etter overgangen bør bunnkonsentrasjoner monitoreres, og dosejustering gjøres ved behov for å opprettholde den samme systemiske eksponeringen. Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med Advagraf bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograft-avstøting

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til behandling av avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet, som f.eks.uttalte bivirkninger (se pkt. 4.8) kan det være nødvendig å redusere dosen av Advagraf.

Behandling av allograft-avstøting etter nyre- eller levertransplantasjon

Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Advagraf som gis én gang daglig, bør behandlingen starte med den perorale initialdosen som er anbefalt for profylakse mot avstøting av transplantat ved henholdsvis nyre- og levertransplantasjon.

Behandling av allograft-avstøting etter hjertetransplantasjon

Hos voksne som går over til Advagraf bør det gis en peroral initialdose på 0,15 mg/kg/døgn én gang daglig om morgenen.

Behandling av allograft-avstøting etter transplantasjon av andre allograft

Det finnes ingen klinisk erfaring med Advagraf hos lunge-, pankreas- eller tarmtransplanterte pasienter. Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral initialdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral initialdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøttingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av monitorering av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelige for å måle takrolimuskonsentrasjoner i fullblod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas i betraktning. I klinisk praksis monitoreres nå fullblodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) for takrolimus er lik for de to formuleringene Advagraf og Prograf.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blodet bør monitoreres i perioden etter transplantasjonen.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør måles ca. 24 timer etter at dosen med Advagraf er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjonen, etterfulgt av regelmessig monitorering under vedlikeholdsbehandling.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet bør også monitoreres nøye etter overgang fra Prograf til Advagraf, etter dosejustering, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i fullblod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering i doseringsregimet for Advagraf til ønsket "steady state" oppnås.

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjoner.

I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonene i fullblod generelt ligget i området 5–20 ng/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 ng/ml hos nyre- og hjertetransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjonen. Deretter, under vedlikeholdsbehandlingen, har konsentrasjonene vanligvis vært i området 5–15 ng/ml hos lever-, nyre-, og hjertetransplanterte pasienter.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det

imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Rase

Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Kjønn

Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Eldre personer

Det er ingen holdepunkter for at dosene bør justeres hos eldre personer.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelige, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Advagraf er en formulering av takrolimus som tas peroralt én gang daglig. Det anbefales at den daglige perorale dosen av Advagraf gis én gang daglig, om morgenen. Advagraf depotkapsler, harde bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisteret. Pasientene bør informeres om at tørkemidlet ikke skal svelges. Kapslene bør svelges **hele** sammen med væske (helst vann).

Advagraf kapsler bør vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid, for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2). En glemt morgendose bør tas så snart som mulig samme dag. Det bør ikke tas en dobbel dose neste morgen.

Hos pasienter som ikke er i stand til å ta legemidler peroralt i perioden like etter transplantasjonen, kan behandling med takrolimus initieres intravenøst (se preparatomtalen for Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske) med en dose som er ca. 1/5 av anbefalt peroral dose for den tilsvarende indikasjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor andre makrolider

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

Advagraf er ikke anbefalt til barn under 18 år på grunn av begrensede data vedrørende sikkerhet og/eller effekt

Kliniske data for voksne pasienter, er hittil ikke tilgjengelige for depotformuleringen av Advagraf ved behandling av allograft-avstøting som er resistent mot andre immunsuppressive legemidler.

Kliniske data er hittil ikke tilgjengelige for Advagraf ved profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne mottakere av hjerteallograft.

I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk status, synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner.

Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonspotensial (se pkt. 4.5) – spesielt sterke hemmere av CYP3A4 (slik som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller indukere av CYP3A4 (slik som rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes, og hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at samme eksponering av takrolimus opprettholdes.

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Advagraf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert terapeutisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale lidelser

Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder av diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder av diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopater, er observert hos pasienter som er behandlet med Prograf og kan også oppstå ved bruk av Advagraf. De fleste tilfellene har vært reversible og oppstod når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko som får kraftig immunsuppressiv behandling overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG både før og etter transplantasjonen (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Advagraf-dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indukere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se pkt 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocyt-antistoffer (f.eks basiliximab, daklizumab), øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-

VCA-serologi fastslås før behandling med Advagraf startes. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Pasienter som får behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf, har økt risiko for å få opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjoner). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f. eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene tilfriskner fullstendig til etter gjennomføring av passende tiltak.

Erytroaplasi

Tilfeller med erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Spesielle grupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Advagraf kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Trykkfargen som brukes ved merking av Advagraf-kapslene inneholder soyalecitin. Risiko og grad av overfølsomhet veies mot fordelene ved bruk av Advagraf hos pasienter som er overfølsomme overfor peanøtter eller soya.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent å hemme eller indusere CYP3A4 kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å monitorere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (med EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og å avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å øke konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier har indikert at økte blodkonsentrasjoner hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metabolismen. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*.

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*:

bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triacyl)oleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke konsentrasjonen av takrolimus i fullblod.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre aktive forbindelser med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).

Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus inkluderer prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

CYP3A4-indusere som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å redusere konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin, prikkperikum (*Johannesurt*, *Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever en doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensielle til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP3A4 kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og antipyrin.

Andre interaksjoner som fører til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, kotrimoksazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus krysser placenta. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av spontane aborter. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %. Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder). Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant.

Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Humane data viser at takrolimus skilles ut i morsmelk. Skadelige effekter på det nyfødte barnet kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de får behandling med Advagraf.

Fertilitet

En negativ effekt på hannlig fertilitet i form av redusert antall spermier og redusert spermimotoilitet ble observert hos rotter ved bruk av takrolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med bruk av alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av takrolimus (Advagraf) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Advagraf.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster

Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose,
mindre vanlige: koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
ikke kjent: erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriske lidelser

svært vanlige: insomni
vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykkhet, endringer i sinnsstemning/stemmingslidelser, mareritt
mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: hodepine, tremor
vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
sjeldne: hypertoni
svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
mindre vanlige: katarakt
sjeldne: blindhet

Sykdommer i øre og labyrint

vanlige: tinnitus
mindre vanlige: hypoakusis

sjeldne: nervedøvheth
svært sjeldne: svekket hørsel

Hjertesykdommer

vanlige: iskemisk hjertesykdom, takykardi
mindre vanlige: hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopater, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
sjeldne: perikardeffusjon
svært sjeldne: *torsades de pointes*

Karsykdommer

svært vanlige: hypertensjon
vanlige: tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom
mindre vanlige: dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon
mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma
sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige: diaré, kvalme
vanlige: gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring
mindre vanlige: akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming
sjeldne: pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige: sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus
sjeldne: venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier
svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

vanlige: utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting
mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet
sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

vanlige: artralgi, ryggsmerte, muskelspasmer, smerte i ekstremiteter
mindre vanlige: leddsykdom
sjeldne: redusert bevegelighet

Sykdommer i nyre og urinveier

svært vanlige: redusert nyrefunksjon
vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør
mindre vanlige: hemolytisk-uremisk syndrom, anuri
svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

vanlige: febersykdommer, smerte og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur

mindre vanlige: influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse

sjeldne: fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørste

svært sjeldne: økt mengde fettvev

Undersøkelser

svært vanlige: unormale leverfunksjonstester

vanlige: økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning

mindre vanlige: økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet

svært sjeldne: avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlig formulering og depotformulering er observert. Flere tilfeller av avstøting av transplantat er rapportert (forekomst kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert ved bruk av takrolimus, og symptomene inkluderer tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin, og alaninaminotransferase (ALAT). Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolprotein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, og fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-cellene, og hindrer dermed transkripsjon av et avgrenset sett av cytokingener.

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ -interferon) og uttrykk av interleukin-2-reseptoren.

Resultater fra kliniske studier gjennomført med takrolimus administrert som Advagraf én gang daglig Levertransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med kortikosteroider, ble sammenlignet hos 471 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* levertransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 32,6 % i Advagrafgruppen (N=237) og 29,3 % i Prografgruppen (N=234). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,3 % (95 % konfidensintervall (-5,7 %, 12,3 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 89,2 % for Advagraf og 90,8 % for Prograf. I Advagrafgruppen døde 25 pasienter (14 kvinner, 11 menn), mens det i Prografgruppen døde 24 pasienter (5 kvinner, 19 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 85,3 % for Advagraf og 85,6 % for Prograf.

Nyretransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Advagraf og Prograf, begge brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 667 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomsten av akutt avstøting, bekreftet ved biopsi, i løpet av de første 24 ukene etter transplantasjon var 18,6 % i Advagrafgruppen (N=331) og 14,9 % i Prografgruppen (N=336). Forskjellen mellom behandlingene (Advagraf-Prograf) var 3,8 % (95 % konfidensintervall (-2,1 %, 9,6 %)). Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 96,9 % for Advagraf og 97,5 % for Prograf. I Advagrafgruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn), mens i Prografgruppen døde 8 pasienter (3 kvinner, 5 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 91,5 % for Advagraf og 92,8 % for Prograf.

Sikkerhet og effekt av Prograf, ciklosporin og Advagraf, alle brukt i kombinasjon med basiliksimab antistoffinduksjon, MMF og kortikosteroider, ble sammenlignet hos 638 pasienter som hadde gjennomgått *de novo* nyretransplantasjon. Forekomst av uteblitt effekt etter 12 måneder (definert som død, avstøting av transplantat, akutt avstøting bekreftet ved biopsi eller pasienter som ikke kunne følges opp ("lost to follow up")) var 14,0 % i Advagrafgruppen (N=214), 15,1 % i Prografgruppen (N=212) og 17,0 % i ciklosporingruppen (N=212). Forskjellen mellom behandlingene var -3,0 % (Advagraf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-9,9 %, 4,0 %)) for Advagraf vs. ciklosporin og -1,9 % (Prograf - ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall (-8,9 %, 5,2 %)) for Prograf vs. ciklosporin. Pasientoverlevelse ved 12 måneder var 98,6 % for Advagraf, 95,7 % for Prograf og 97,6 % for ciklosporin. I Advagrafgruppen døde 3 pasienter (alle menn), i Prografgruppen døde 10 pasienter (3 kvinner, 7 menn) og i ciklosporingruppen døde 6 pasienter (3 kvinner, 3 menn). Transplantatoverlevelse ved 12 måneder var 96,7 % for Advagraf, 92,9 % for Prograf og 95,7 % for ciklosporin.

Klinisk sikkerhet og effekt ved Prograf-kapsler to ganger daglig ved primære organtransplantasjoner

I prospektive studier ble Prograf gitt peroralt undersøkt som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for Prograf gitt peroralt i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene der Prograf ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekteresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie med peroralt administrert Prograf tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtingsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % versus 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøting, bronkiolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen (2,86 %

versus 8,57 %). 1-års overlevelsesfrekvens var 80,8 % i takrolimusgruppen og 83 % i ciklosporingruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 ng/ml. Pasientoverlevelse ved 1 år var 83 % i takrolimusgruppen og 71 % i ciklosporingruppen. Pasientoverlevelse ved 2 år var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtningsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimusgruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimusgruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporingruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 ng/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %).

De tre studiene viste like overlevelsesfrekvenser. Forekomst av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert en signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie med peroralt administrert Prograf omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre, og som ble randomisert til takrolimus- ($n = 103$) eller ciklosporinbehandling ($n = 102$). Initial peroral dose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 ng/ml innen dag 5 og 5–10 ng/ml etter måned 6. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplantatet var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert Prograf til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelsesfrekvens for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var initial peroral dose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapingner, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere initiale doser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 ng/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Advagraf er en formulering med forlenget frigjøring (depot formulering) av takrolimus som resulterer i en forlenget peroral absorpsjonsprofil med en gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon i blodet (C_{max}) på ca. 2 timer (t_{max}). Absorpsjonen varierer og gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med Prograf-formuleringen) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6 %–43 %). Den perorale biotilgjengeligheten av Advagraf var redusert ved administrering etter et måltid. Både hastigheten og graden av absorpsjon av Advagraf var redusert ved administrering sammen med mat.

Gallegjennomstrømmingen påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Advagraf kan derfor startes peroralt.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i fullblod ved "steady state" for Advagraf. Monitorering av bunnkonsentrasjoner i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i en distribusjonsratio mellom fullblods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady state" basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Metabolisme

Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450 3A4. Takrolimus metaboliseres også i betydelig grad i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av disse har vist immunsuppressiv aktivitet *in vitro* som ligner den for takrolimus. De andre metabolittene har bare svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede i lave konsentrasjoner. Metabolittene bidrar derfor ikke til den farmakologiske aktiviteten av takrolimus.

Ekkskresjon

Takrolimus er en lavclearance forbindelse. Hos friske individer var gjennomsnittlig total "body clearance" estimert fra fullblodkonsentrasjoner 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertetransplantasjon er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time.

Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearance-verdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod ca. 43 timer.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Ca. 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrer og pankreas var hovedorganene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoxiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.

Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 ng/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med Advagraf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksisitet hos mødrene. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunndyrene, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst. Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanndyrene, i form av redusert spermantall og -bevegelighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Hypromellose
Etylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselskall:

Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Gelatin.

Trykkfarge (Opacode S-1-15083):

Skjellakk
Lecitin (soya-)
Simetikon
Rødt jernoksid (E 172)
Hydroksypropylcellulose.

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibel med PVC (polyvinylklorid). Slinger, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning av en suspensjon av Advagraf må ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning av aluminiumspakningen: 1 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/PVDC-aluminiumsbliester eller endose perforert blister pakket i en aluminiumspose med tørkemiddel som inneholder 10 kapsler per blister.

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, harde i blister eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. april 2007
Dato for siste fornyelse: 13. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2. i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og spor av soyalecitin. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Én gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumsposen er åpnet og før utløpsdatoen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/001 30 kapsler
EU/1/07/387/002 50 kapsler
EU/1/07/387/009 100 kapsler
EU/1/07/387/014 30x1 kapsler
EU/1/07/387/015 50x1 kapsler
EU/1/07/387/016 100x1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Advagraf 0,5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Én gang daglig.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPOSER**ALUMINIUMPOSE Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde (30, 50, 100)****1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde
takrolimus
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumspakningen er åpnet og før utløpsdatoen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

6. ANNET

Én gang daglig.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE Advagraf 1 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 1 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og spor av soyalecitin. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
60 depotkapsler, harde
60x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Én gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumsposen er åpnet og før utløpsdatoen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/003 30 kapsler
EU/1/07/387/004 50 kapsler
EU/1/07/387/005 60 kapsler
EU/1/07/387/006 100 kapsler
EU/1/07/387/017 30x1 kapsler
EU/1/07/387/018 50x1 kapsler
EU/1/07/387/019 60x1 kapsler
EU/1/07/387/020 100x1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Advagraf 1 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER Advagraf 1 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 1 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Én gang daglig.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPOSER

ALUMINIUMPOSE Advagraf 1 mg depotkapsler, harde (30, 50, 60, 100)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Advagraf 1 mg depotkapsler, harde
takrolimus
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumspakningen er åpnet og før utløpsdatoen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
60 depotkapsler, harde
60x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

6. ANNET

Én gang daglig.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE Advagraf 3 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 3 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder: 3 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og spor av soyalecitin. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Én gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumsposen er åpnet og før utløpsdatoen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen og på et tørt sted for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/011 30 kapsler
EU/1/07/387/012 50 kapsler
EU/1/07/387/013 100 kapsler
EU/1/07/387/021 30x1 kapsler
EU/1/07/387/022 50x1 kapsler
EU/1/07/387/023 100x1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Advagraf 3 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER Advagraf 3 mg depotkapsler (Blisterpakning), harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 3 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Én gang daglig.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJERBLISTERPOSER**

ALUMINIUMPOSE Advagraf 3 mg depotkapsler, harde (30, 50, 100)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Advagraf 3 mg depotkapsler, harde
takrolimus
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumspakningen er åpnet og før utløpsdatoen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

6. ANNET

Én gang daglig.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE Advagraf 5 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 5 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 5 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og spor av lecitin. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Én gang daglig.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumsposen er åpnet og før utløpsdatoen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/007 30 kapsler
EU/1/07/387/008 50 kapsler
EU/1/07/387/010 100 kapsler
EU/1/07/387/024 30x1 kapsler
EU/1/07/387/025 50x1 kapsler
EU/1/07/387/026 100x1 kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Advagraf 5 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER Advagraf 5 mg depotkapsler, harde

1. LEGEMIDLETS NAVN

Advagraf 5 mg depotkapsler, harde
takrolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Én gang daglig.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERPOSER

ALUMINIUMPOSE Advagraf 5 mg depotkapsler, harde (30, 50, 100)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Advagraf 5 mg depotkapsler, harde
takrolimus
Oral bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Bruk alle kapslene innen 1 år etter at aluminiumspakningen er åpnet og før utløpsdatoen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 depotkapsler, harde
30x1 depotkapsler, harde
50 depotkapsler, harde
50x1 depotkapsler, harde
100 depotkapsler, harde
100x1 depotkapsler, harde

6. ANNET

Én gang daglig.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde
Advagraf 1 mg depotkapsler, harde
Advagraf 3 mg depotkapsler, harde
Advagraf 5 mg depotkapsler, harde
takrolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Advagraf er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Advagraf
3. Hvordan du bruker Advagraf
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Advagraf
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Advagraf er og hva det brukes mot

Advagraf inneholder virkestoffet takrolimus. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles immunhemmende midler. Etter at du har fått transplantert et organ (lever, nyre) vil kroppens immunsystem prøve å avstøte det nye organet. Advagraf brukes til å kontrollere denne immunreaksjonen og hjelpe kroppen til å godta det transplanterte organet.

Du kan også få behandling med Advagraf dersom du har en avstøtingsreaksjon mot en transplantert lever, nyre, hjerte eller et annet organ, eller dersom du tidligere har fått annen behandling som ikke har virket mot immunreaksjonen etter transplantasjonen.

Advagraf brukes hos voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Advagraf

Bruk ikke Advagraf

- hvis du er allergisk overfor takrolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).
- dersom du er allergisk overfor sirolimus eller andre makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Advarsler og forsiktighetsregler

Både Prograf og Advagraf inneholder virkestoffet takrolimus. Advagraf tas imidlertid én gang daglig mens Prograf tas to ganger daglig. Dette fordi Advagraf frigir takrolimus saktere (saktere frigivning over en lengre periode). Advagraf og Prograf kan ikke brukes i stedet for hverandre.

Fortell det til legen din dersom noe av følgende gjelder deg:

- du bruker andre legemidler (angitt under avsnittet "Andre legemidler og Advagraf").
- du har eller har hatt leverproblemer
- du har diaré i mer enn 1 dag

- du har sterke magesmerter, enten ledsaget av andre symptomer eller ikke, som frysninger, feber, kvalme eller oppkast
- du får en endring i hjertets elektriske aktivitet som kalles ”QT-forlengelse”

Legen din kan finne det nødvendig å justere dosen av Advagraf.

Du bør holde jevnlig kontakt med legen din. Det kan det hende at legen din av og til trenger å gjøre undersøkelser av blod, urin, hjerte og øyne for å kunne fastsette riktig dose av Advagraf

Unngå å utsette deg for mye sollys eller UV (ultrafiolett)-lys mens du bruker Advagraf. Dette fordi immunhemmende midler kan øke risikoen for hudkreft. Bruk beskyttende klær og bruk solbeskyttelse med høy solfaktor.

Barn og ungdom

Bruk av Advagraf anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Advagraf

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturmidler.

Bruk av Advagraf anbefales ikke samtidig med ciklosporin (et annet legemiddel som brukes for å hindre avstøting av transplanterte organer).

Mengden av Advagraf i blodet kan påvirkes av andre legemidler du tar, og mengden av andre legemidler i blodet kan påvirkes når du tar Advagraf. Det kan derfor være nødvendig å avbryte, øke eller redusere dosen av Advagraf. Du bør spesielt informere legen dersom du tar eller nylig har tatt følgende legemidler:

- soppmidler og antibiotika, spesielt såkalte makrolidantibiotika som brukes til behandling av infeksjoner, f.eks. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og rifampicin
- HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), til behandling av HIV-infeksjon
- HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir), til behandling av hepatitt C-infeksjon
- legemidler til behandling av magesår og syrefluks (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika som brukes til behandling av kvalme og oppkast (f.eks. metoklopramid),
- cisaprid eller antacidet magnesium-/aluminiumhydroksid som brukes til behandling av halsbrann
- p-piller eller annen hormonbehandling med etinyløstradiol, hormonbehandling med danazol
- legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmiske legemidler (amiodaron) som brukes for å kontrollere arytmi (ujevn hjerterytme)
- legemidler kjent som ”statiner”, som brukes til behandling av for høyt kolesterol og fettstoffer (triglyserider)
- fenytoin eller fenobarbital, som brukes til behandling av epilepsi
- kortikosteroidene prednisolon og metylprednisolon, som tilhører gruppen kortikosteroider, som brukes til behandling av betennelser eller for å undertrykke immunsystemet (f.eks. ved avstøting av transplantat)
- nefazodon, som brukes til behandling av depresjon
- urtepreparater som inneholder prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*

Informér legen dersom du tar eller får behov for å ta ibuprofen (brukes til å behandle feber, betennelser og smerter), amfotericin B (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner) eller midler som virker mot virus (brukes til å behandle virusinfeksjoner, f.eks. aciklovir). Disse kan forverre problemer med nyrene eller nervesystemet dersom de tas sammen med Advagraf.

Du bør også informere legen dersom du samtidig med Advagraf tar kaliumtilskudd eller visse urindrivende midler som brukes ved hjertesvikt, høyt blodtrykk og nyresykdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), ikke-steroide betennelsesdempende legemidler (NSAIDs, f.eks. ibuprofen) som brukes mot feber, betennelse og smerte, blodfortynnende midler eller legemidler mot diabetes som tas ved svelging.

Dersom du har behov for å få en vaksine bør du fortelle legen dette på forhånd.

Inntak av Advagraf sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt (også som juice) når du får behandling med Advagraf siden det kan påvirke nivået i blodet.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Advagraf går over i morsmelk. Du bør derfor ikke amme mens du bruker Advagraf.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel eller søvnnig eller har problemer med å se klart etter at du har tatt Advagraf. Disse reaksjonene er mer vanlig hvis du også drikker alkohol.

Advagraf inneholder laktose og lecitin (soya)

Advagraf inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet. Trykkfargen på Advagraf-kapslene inneholder soyalecitin. Hvis du er allergisk overfor peanøtter eller soya, snakk med legen din som vil bestemme om du kan bruke dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Advagraf

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Dette legemidlet skal bare forskrives til deg av en lege med erfaring i behandling av transplantasjonspasienter.

Forsikre deg om at du mottar samme type takrolimus-legemiddel hver gang du henter din resept, med mindre din spesialist innen transplantasjon har bestemt at du skal bytte til et annet takrolimus-legemiddel. Dette legemidlet skal tas én gang daglig. Dersom legemidlet ikke ser ut som vanlig, eller dersom instruksjonene vedrørende dosering er endret, snakk med legen din eller apotek så snart som mulig for å forsikre deg om at du har fått riktig legemiddel.

Startdosen som gis for å forebygge avstøting av det transplanterte organet fastsettes av legen og beregnes ut fra kroppsvekten din. De første dosene som gis like etter transplantasjonen ligger vanligvis i området

0,10–0,30 mg/kg kroppsvekt per dag,

avhengig av hvilket organ som er transplantert. Ved behandling av avstøtinger, kan de samme dosene benyttes.

Dosen avhenger av allmenntilstanden din og hvilke andre immunhemmende legemidler du tar. Etter oppstart av behandlingen med Advagraf, vil legen ta hyppige blodprøver av deg for å bestemme den riktige dosen. Deretter vil legen jevnlig ta blodprøver for å bestemme den riktige dosen og for å justere dosen av og til. Legen vil vanligvis redusere dosen av Advagraf så snart tilstanden din har stabilisert seg. Legen vil gi deg nøyaktig informasjon om hvor mange kapsler du skal ta.

Du vil ha behov for å ta Advagraf hver dag så lenge du trenger immunhemmende behandling for å unngå avstøting av det transplanterte organet. Du bør holde jevnlig kontakt med legen din.

Advagraf skal tas én gang daglig, om morgenen. Ta Advagraf på tom mage eller 2 til 3 timer etter måltid. Vent minst 1 time til neste måltid. Ta kapslene umiddelbart etter at de er tatt ut av blisterbrettet. Kapslene skal svelges **hele** sammen med et glass vann. Tørkemidlet i foliepakningen må ikke svelges.

Dersom du tar for mye av Advagraf

Kontakt legen din eller nærmeste sykehus/legevakt umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mye Advagraf.

Dersom du har glemt å ta Advagraf

Dersom du har glemt å ta Advagraf-kapslene om morgenen skal du ta dem så snart som mulig samme dag. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Advagraf

Dersom du avbryter behandlingen med Advagraf kan det være økt risiko for at det transplanterte organet avstøtes. Du må ikke avbryte behandlingen uten at legen har sagt det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Advagraf minsker kroppens motstandskraft (immunsystemet) som da ikke vil være like godt i stand til å bekjempe infeksjoner. Dersom du bruker Advagraf kan du derfor få flere infeksjoner.

Alvorlige bivirkninger kan forekomme og kan omfatte allergiske og kraftige allergiske reaksjoner (anafylaksi). Godartede og ondartede svulster er rapportert etter behandling med Advagraf.

Tilfeller med erytroplasi (en svært alvorlig nedgang i antall røde blodceller) agranulocytose (en svært alvorlig nedgang i antall hvite blodceller) og hemolytisk anemi (en nedgang i antall røde blodceller på grunn av økt nedbryting) har blitt rapportert.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- Økt blodsukker, diabetes mellitus (sukkersyke), økt innhold av kalium i blodet
- Søvnproblemer
- Skjelving, hodepine
- Økt blodtrykk
- Unormale leverfunksjonstester
- Diaré, kvalme
- Nyreproblemer

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- Nedsatt antall blodceller (blodplater, røde eller hvite blodceller), økt antall hvite blodceller, endringer i antall røde blodceller (sees ved blodprøver)
- Nedsatt innhold av magnesium, fosfat, kalium, kalsium eller natrium i blodet, væskeoverskudd, økt innhold av urinsyre eller fettstoffer (lipider) i blodet, nedsatt matlyst, økt surhetsgrad i blodet, andre endringer i saltinnholdet i blodet (sees ved blodprøver)
- Symptomer på angst, forvirring og desorientering, depresjon, endringer i sinnstemning, mareritt, hallusinasjoner, psykiske lidelser
- Anfall, forstyrret bevissthet, kribling og nummenhet (av og til smertefullt) i hender og føtter, svimmelhet, svekket evne til å skrive, lidelser i nervesystemet
- Uklart syn, økt følsomhet for lys, øyesykdom
- Øresus
- Nedsatt blodgjennomstrømming i blodårene i hjertet, raskere hjerteslag

- Blødning, delvis eller full blokkering av blodårer, nedsatt blodtrykk
- Kort pust, lidelser i åndedrettsvevet i lungene, væskeansamling rundt lungene, betennelse i svelget, hoste, influensalignende symptomer
- Mageproblemer slik som betennelse eller sår som fører til magesmerter og diaré, blødninger i magen, betennelse eller sår i munnen, væskeansamling i magen, brekninger, smerter i buken, fordøyelsesproblemer, forstoppelse, luft i magen, metthetsfølelse, løs avføring
- Sykdommer i galleveiene, guldfarget hud på grunn av leverproblemer, skade i vevet i leveren og leverbetennelse
- Kløe, utslett, håravfall, kviser (akne), økt svetting
- Smerter i ledd, armene, beina eller ryggen, muskelspasmer
- Nedsatt nyrefunksjon, nedsatt urinproduksjon, minsket eller smertefull vannlating
- Kraftløshet, feber, væskeansamling i kroppen, smerte og ubehag, økt innhold av enzymet alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur
- Mangelfull funksjon av det transplanterte organet

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- Endringer i blodlevringen, nedsatt antall av alle typer blodceller (sees ved blodprøver)
- Væskemangel, ingen vannlating
- Unormale blodprøveresultater: nedsatt innhold av protein eller sukker, økt innhold av fosfat, økt innhold av enzymet laktatdehydrogenase
- Koma, hjerneblødning, slag, lammelse, hjernesykdom, tale- og språkforstyrrelser, hukommelsesproblemer
- Ugjennomskinnelig øyelinse (grå stær), nedsatt hørsel
- Uregelmessig hjerterytme, hjertestans, nedsettelse av hjertets yteevne, forstyrrelser i hjertemuskelen, forstørret hjertemuskel, hjertebank, unormalt EKG, unormal puls og hjerterytme
- Blodpropp i en vene (blodåre) i armen eller beinet, sjokk
- Pusteproblemer, sykdom i luftveiene, astma
- Stopp i passasjen gjennom tarmen, økt innhold av enzymet amylase i blodet, sure oppstøt, forsinket tømming av magen
- Hudbetennelse, hudsvie i sollys
- Leddplager
- Smertefull menstruasjon og unormal menstruasjonsblødning
- Svikt i flere organer, forkjølelleslignende sykdom, økt følsomhet for varme og kulde, følelse av trykk i brystet, følelse av å være anspent og annerledes enn ellers, vekttap

Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

- Små blødninger i huden som skyldes blodpropp
- Økt stivhet i musklene
- Blindhet, døvhet
- Væskeansamling rundt hjertet
- Akutt åndenød
- Dannelse av svulster i bukspyttkjertelen
- Problemer med blodgjennomstrømmingen i leveren
- Alvorlig sykdom med blemmer på huden, i munnen, øynene og på kjønnsorganene, økt hårvekst
- Tørste, tendens til å falle, følelse av sammensnøring i brystet, minsket bevegelse, sår

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Muskelsvakheter
- Unormale resultater ved hjerteundersøkelse
- Leversvikt
- Smertefull vannlating med blod i urinen
- Økt mengde fettvev

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Advagraf

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Advagraf etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. Bruk alle depotkapslene innen 1 år etter at aluminiumsposen er åpnet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Advagraf

- Virkestoff er takrolimus.
Hver kapsel med Advagraf 0,5 mg inneholder 0,5 mg takrolimus (som monohydrat)
Hver kapsel med Advagraf 1 mg inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel med Advagraf 3 mg inneholder 3 mg takrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel med Advagraf 5 mg inneholder 5 mg takrolimus (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er:
Innholdet i kapselen: Hypromellose, etylcellulose, laktose, magnesiumstearat.
Innholdet i kapselskallet: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), natriumlaurylsulfat, gelatin.
Trykkfarge: Skjellakk, lecitin (soya-), simetikon, rødt jernoksid (E 172), hydroxypropyl cellulose.

Hvordan Advagraf ser ut og innholdet i pakningen

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, harde er harde gelatinkapsler påtrykt "0.5 mg" med rødt på den lysegule øvre del av kapselen og "★ 647" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

Advagraf 0,5 mg kommer i blisterbrett eller endose perforert blister med 10 kapsler i en beskyttende foliepakning som også inneholder tørkemiddel. Det finnes pakninger med 30, 50 og 100 depotkapsler, harde i blister og det finnes pakninger med 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte blistere.

Advagraf 1 mg depotkapsler, harde er harde gelatinkapsler påtrykt "1 mg" med rødt på den hvite øvre del av kapselen og "★ 677" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

Advagraf 1 mg kommer i blisterbrett eller endose perforert blister med 10 kapsler i en beskyttende foliepakning som også inneholder tørkemiddel. Det finnes pakninger med 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, harde i blister og det finnes pakninger med 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte blistere.

Advagraf 3 mg depotkapsler, harde er harde gelatinkapsler påtrykt "3 mg" med rødt på den oransje øvre del av kapselen og "★ 637" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver.

Advagraf 3 mg kommer i blisterbrett eller endose perforert blister med 10 kapsler i en beskyttende foliepakning som også inneholder tørkemiddel. Det finnes pakninger med 30, 50 og 100 depotkapsler, harde i blister og det finnes pakninger med 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte blistere.

Advagraf 5 mg depotkapsler, harde er harde gelatinkapsler påtrykt "5 mg" med rødt på den grårøde øvre del av kapselen og "★ 687" på den oransje nedre del av kapselen. Inneholder hvitt pulver. Advagraf 5 mg kommer i blisterbrett eller endose perforert blister med 10 kapsler i en beskyttende foliepakning som også inneholder tørkemiddel. Det finnes pakninger med 30, 50 og 100 depotkapsler, harde i blister og det finnes pakninger med 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, harde i endose perforerte blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

Tilvirker:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Algol Pharma UAB
Tel.: +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttil Ltd
Tel: +356 2144 7184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Algol Pharma OÜ
Tel. +372 6 056 014
Fax +372 6 056 011

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Algol Pharma SIA
Tel: + 371 67 619365

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.