

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En kapsel innehåller 51,09 mg laktos.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Advagraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för Advagraf kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Advagraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av

övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under ”Terapiövervakning”). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

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

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

Profylax mot njurtransplantatavstötning

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

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

Profylax mot levertransplantatavstötning

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

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

Överföring av Prograf-behandlade patienter till Advagraf

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

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

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Advagraf insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Advagraf. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

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

avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Advagraf-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

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

Terapiövervakning

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

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för Advagraf och Prograf.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Advagraf-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant efter överföring från Prograf till Advagraf, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms.

Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen

övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

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

Kön

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Begränsade data finns tillgängliga men någon doseringsrekommendation kan inte fastställas.

Administreringsätt

Advagraf är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Advagraf bör tas en gång dagligen på morgonen. Advagraf hårda depotkapslar skall intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas **hela** tillsammans med vätska (helst vatten). Advagraf skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos skall tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos skall inte tas nästa morgon.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra makrolider

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fastblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt

kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimushalten i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

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

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

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

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

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

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

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

Hjärtsjukdom

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

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Advagraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Advagraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symtom.

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

Ren erythrocytaplasi

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

Särskilda patientgrupper

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

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Advagraf kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Tryckbläcket som används för att märka Advagraf kapslar innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Advagraf.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-

metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) och HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter. Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimusmetabolismen *in vitro*:

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

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

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

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

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

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

CYP3A4-inducerare som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

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

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

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

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

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

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

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

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

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Infektioner och infestationer

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

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade

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

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

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

Blodkärl

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

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:	artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i armar eller ben
mindre vanliga:	ledsjukdomar
sällsynta:	minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

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

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga:	nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

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

Rapporter om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt överväga läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet, listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt blod-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer. Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symtomatisk behandling sättas in.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som Advagraf en gång dagligen

Levertransplantation

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

Njurtransplantation

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

Effekten och säkerheten hos Prograf, ciklosporin och Advagraf, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i Advagraf-gruppen (N=214), 15,1 % i Prograf-gruppen (N=212) och 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N=212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (Advagraf-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för Advagraf mot ciklosporin och -1,9 % (Prograf-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2]) för Prograf mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för Advagraf, 95,7 % för Prograf och 97,6 % för ciklosporin. I Advagraf-armen dog 3 patienter (alla män), i Prograf-armen dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporin-armen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för Advagraf och 92,9 % för Prograf och 95,7 % för ciklosporin.

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

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

Lungtransplantation

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

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

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

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

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med oralt Prograf på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus ($n=103$) eller till ciklosporin ($n=102$). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p<0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

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

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4.

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

Eliminering

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

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos
Etylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselhölje:

Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Natriumlaurilsulfat
Gelatin.

Tryckbläck: (Opacode S-1-15083):

Shellack
Lecitin (soja)
Simetikon
Röd järnoxid (E 172)
Hydroxipropylcellulosa.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC-aluminiumblister eller perforerat endosblister i ett aluminiumomslag med torkmedel.

10 kapslar i varje blisterkarta.

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 13 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 102,17 mg laktos.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Advagraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för Advagraf kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Advagraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av

övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under ”Terapiövervakning”). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

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

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

Profylax mot njurtransplantatavstötning

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

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

Profylax mot levertransplantatavstötning

Behandling med Advagraf bör påbörjas med 0,10–0,20 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas ca 1218 timmar efter avslutad kirurgi.

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

Överföring av Prograf-behandlade patienter till Advagraf

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

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

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Advagraf insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Advagraf. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12–24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

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

avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Advagraf-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

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

Terapiövervakning

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

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för Advagraf och Prograf.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Advagraf-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant efter överföring från Prograf till Advagraf, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms.

Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen

övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

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

Kön

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Begränsade data finns tillgängliga men någon doseringsrekommendation kan inte fastställas.

Administreringsätt

Advagraf är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Advagraf bör tas en gång dagligen på morgonen. Advagraf hårda depotkapslar skall intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas **hela** tillsammans med vätska (helst vatten). Advagraf skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos skall tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos skall inte tas nästa morgon.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra makrolider

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande dagliga doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fasteblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt

kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimushalten i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

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

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

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

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

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

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

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

Hjärtsjukdom

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

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Advagraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Advagraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symtom.

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

Ren erythrocytaplasi

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

Särskilda patientgrupper

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

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Advagraf kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Tryckbläcket som används för att märka Advagraf kapslar innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Advagraf.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-

metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) och HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter. Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimus metabolism *in vitro*:

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

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

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

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

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

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

CYP3A4-inducerare som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

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

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

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

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

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

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

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

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

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Infektioner och infestationer

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

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade

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

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

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

Blodkärl

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

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:	artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i armar eller ben
mindre vanliga:	ledsjukdomar
sällsynta:	minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

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

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: nedsatt funktion hos primärt transplantat
Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oöverbakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Ett antal avstöttningsfall, som kan härledas till sådan felmedicinering, har rapporterats (frekvensen kan inte bestämmas från tillgängliga data).

Rapporter om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt överväga läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet, listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symtomatisk behandling sättas in.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som Advagraf en gång dagligen

Levertransplantation

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

Njurtransplantation

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

Effekten och säkerheten hos Prograf, ciklosporin och Advagraf, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i Advagraf-gruppen (N=214), 15,1 % i Prograf-gruppen (N=212) och 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N=212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (Advagraf-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för Advagraf mot ciklosporin och -1,9% (Prograf-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2]) för Prograf mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för Advagraf, 95,7 % för Prograf och 97,6 % för ciklosporin. I Advagraf-armen dog 3 patienter (alla män), i Prograf-armen dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporin-armen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för Advagraf och 92,9 % för Prograf och 95,7 % för ciklosporin.

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

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

Lungtransplantation

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

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin-grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %). De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med oralt Prograf på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus ($n=103$) eller till ciklosporin ($n=102$). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

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

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4.

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

Eliminering

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

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos
Etylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselhölje:

Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Natriumlaurilsulfat
Gelatin.

Tryckbläck: (Opacode S-1-15083):

Shellack
Lecitin (soja)
Simetikon
Röd järnoxid (E 172)
Hydroxipropylcellulosa.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC-aluminiumblister eller perforerat endosblister i ett aluminiumomslag med torkmedel.

10 kapslar i varje blisterkarta.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 13 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 306,52 mg laktos.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Advagraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för Advagraf kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Advagraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av

övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under ”Terapiövervakning”). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

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

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

Profylax mot njurtransplantatavstötning

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

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

Profylax mot levertransplantatavstötning

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

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

Överföring av Prograf-behandlade patienter till Advagraf

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

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

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Advagraf insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Advagraf. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12–24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

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

avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Advagraf-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

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

Terapiövervakning

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

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för Advagraf och Prograf.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Advagraf-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant efter överföring från Prograf till Advagraf, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms.

Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen

övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

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

Kön

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Begränsade data finns tillgängliga men någon doseringsrekommendation kan inte fastställas.

Administreringsätt

Advagraf är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Advagraf bör tas en gång dagligen på morgonen. Advagraf hårda depotkapslar skall intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas **hela** tillsammans med vätska (helst vatten). Advagraf skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos skall tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos skall inte tas nästa morgon.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra makrolider

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande dagliga doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fastebloodsockernivåer, elektrolyter (speciellt

kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimushalten i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

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

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

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

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

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

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

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

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med Prograf och kan även uppträda med Advagraf. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Advagraf-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de Pointes*. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd ^[LF2]QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iaktas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Advagraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Advagraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symtom.

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

Ren erythrocytaplasi

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

Särskilda patientgrupper

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

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Advagraf kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Tryckbläcket som används för att märka Advagraf kapslar innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Advagraf.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-

metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) och HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter. Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron^{LF3}, danazol, etinylestradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimusmetabolismen: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretidron, kinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

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

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

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

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

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

CYP3A4-inducerare som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

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

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

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

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

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

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

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

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

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Infektioner och infestationer

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

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade

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

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

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

Blodkärl

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

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:	artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i armar eller ben
mindre vanliga:	ledsjukdomar
sällsynta:	minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

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

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: nedsatt funktion hos primärt transplanterat
Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oöversatt byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Ett antal avstöttningsfall, som kan härledas till sådan felmedicinering, har rapporterats (frekvensen kan inte bestämmas från tillgängliga data).

Rapporter om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt överväga läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet, listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som Advagraf en gång dagligen

Levertransplantation

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

Njurtransplantation

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

Effekten och säkerheten hos Prograf, ciklosporin och Advagraf, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i Advagraf-gruppen (N=214), 15,1 % i Prograf-gruppen (N=212) och 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N=212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (Advagraf-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för Advagraf mot ciklosporin och -1,9 % (Prograf-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2]) för Prograf mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för Advagraf, 95,7 % för Prograf och 97,6 % för ciklosporin. I Advagraf-armen dog 3 patienter (alla män), i Prograf-armen dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporin-armen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för Advagraf och 92,9 % för Prograf och 95,7 % för ciklosporin.

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

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

Lungtransplantation

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

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin-grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvt dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %). De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med oralt Prograf på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus ($n=103$) eller till ciklosporin ($n=102$). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvt dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

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

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4.

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

Eliminering

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

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos
Etylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselhölje:

Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Natriumlaurilsulfat
Gelatin.

Tryckbläck: (Opacode S-1-15083):

Shellack
Lecitin (soja)
Simetikon
Röd järnoxid (E 172)
Hydroxipropylcellulosa.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC-aluminiumblister eller perforerat endosblister i ett aluminiumomslag med torkmedel.

10 kapslar i varje blisterkarta.

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 13 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

En kapsel innehåller 510,9 mg laktos.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Advagraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för Advagraf kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Advagraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av

övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under ”Terapiövervakning”). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

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

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

Profylax mot njurtransplantatavstötning

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

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

Profylax mot levertransplantatavstötning

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

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

Överföring av Prograf-behandlade patienter till Advagraf

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

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

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Advagraf insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Advagraf. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

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

avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Advagraf-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

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

Terapiövervakning

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

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för Advagraf och Prograf.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Advagraf-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant efter överföring från Prograf till Advagraf, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms.

Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen

övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

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

Kön

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Begränsade data finns tillgängliga men någon doseringsrekommendation kan inte fastställas.

Administreringsätt

Advagraf är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Advagraf bör tas en gång dagligen på morgonen. Advagraf hårda depotkapslar skall intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas **hela** tillsammans med vätska (helst vatten). Advagraf skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos skall tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos skall inte tas nästa morgon.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra makrolider

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande dagliga doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

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

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

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fasteblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt

kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimushalten i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

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

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

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

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

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

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

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

Hjärt sjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med Prograf och kan även uppträda med Advagraf. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Advagraf-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de Pointes*. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iaktas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, **orsaka elektrolytrubbningar** [LF4] eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Advagraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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

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

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Advagraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symtom.

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

Ren erythrocytaplasi

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

Särskilda patientgrupper

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

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Advagraf kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Tryckbläcket som används för att märka Advagraf kapslar innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Advagraf.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-

metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) och HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter. Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimusmetabolismen *in vitro*:

bromokriptin, kortison, dapsone, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretidron, kinidin, tamoxifen, (triacetyl) oleandomycin.

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

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

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

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

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

CYP3A4-inducerare som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

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

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

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

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

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

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

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

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

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Infektioner och infestationer

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

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade

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

Blodet och lymfsystemet

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

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

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

Centrala och perifera nervsystemet

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

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

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

Blodkärl

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

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga:	artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i armar eller ben
mindre vanliga:	ledsjukdomar
sällsynta:	minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

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

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: nedsatt funktion hos primärt transplanterat
Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oöversiktligt byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Ett antal avstöttningsfall, som kan härledas till sådan felmedicinering, har rapporterats (frekvensen kan inte bestämmas från tillgängliga data).

Rapporter om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt överväga läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet, listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

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

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symtomatisk behandling sättas in.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som Advagraf en gång dagligen

Levertransplantation

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

Njurtransplantation

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

Effekten och säkerheten hos Prograf, ciklosporin och Advagraf, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i Advagraf-gruppen (N=214), 15,1 % i Prograf-gruppen (N=212) och 17,0 % i ciklosporin-gruppen (N=212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (Advagraf-ciklosporin) (95.2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för Advagraf mot ciklosporin och -1,9 % (Prograf-ciklosporin) (95.2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2]) för Prograf mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för Advagraf, 95,7 % för Prograf och 97,6 % för ciklosporin. I Advagraf-armen dog 3 patienter (alla män), i Prograf-armen dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i ciklosporin-armen dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för Advagraf och 92,9 % för Prograf och 95,7 % för ciklosporin.

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

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

Lungtransplantation

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

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin-grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %). De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med oralt Prograf på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus ($n=103$) eller till ciklosporin ($n=102$). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

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

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

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4.

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

Eliminering

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

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Hypromellos
Etylcellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselhölje:

Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)
Röd järnoxid (E 172)
Natriumlaurilsulfat
Gelatin.

Tryckbläck: (Opacode S-1-15083):

Shellack
Lecitin (soja)
Simetikon
Röd järnoxid (E 172)
Hydroxipropylcellulosa.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC-aluminiumblister eller perforerat endosblister i ett aluminiumomslag med torkmedel.

10 kapslar i varje blisterkarta.

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 13 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÅKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och spår av sojalecitin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång dagligen.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Advagraf 0,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTEROMSLAG

ALUMINIUMOMSLAG Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar (30, 50, 100 aluminiumomslag)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar
takrolimus
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

6. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och spår av sojalecitin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
60 hårda depotkapslar
60x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång dagligen.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Advagraf 1 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTEROMSLAG

ALUMINIUMOMSLAG Advagraf 1 mg hårda depotkapslar (30, 50, 60, 100 aluminiumomslag)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar
takrolimus
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
60 hårda depotkapslar
60x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

6. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och spår av sojalecitin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång dagligen.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Advagraf 3 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTEROMSLAG

ALUMINIUMOMSLAG Advagraf 3 mg hårda depotkapslar (30, 50, 100 aluminiumomslag)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar
takrolimus
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

6. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos och spår av sojalecitin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång dagligen.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Advagraf 5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTEROMSLAG

ALUMINIUMOMSLAG Advagraf 5 mg hårda depotkapslar (30, 50, 100)

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar
takrolimus
Oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumomslaget och före utgångsdatum.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 hårda depotkapslar
30x1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50x1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100x1 hårda depotkapslar

6. ÖVRIGT

En gång dagligen.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar

Takrolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Advagraf är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Advagraf
3. Hur du tar Advagraf
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Advagraf ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Advagraf är och vad det används för

Advagraf innehåller den aktiva substansen takrolimus. Det är ett immunsuppressivt läkemedel. Efter en organtransplantation (lever, njure) försöker din kropp att stöta bort det nya organet. Advagraf används för att kontrollera immunförsvaret i din kropp, för att den ska acceptera det transplanterade organet.

Du kan också ges Advagraf mot en pågående avstöttningsreaktion hos din transplanterade lever, njure, ditt hjärta eller annat organ, när annan behandling som du fått inte kunnat kontrollera immunförsvaret efter din transplantation.

Advagraf används till vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Advagraf

Ta inte Advagraf

- om du är allergisk (överkänslig) mot takrolimus eller något annat innehållsämne i Advagraf (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot sirolimus eller mot något makrolidantibiotikum (t.ex. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Varningar och försiktighet

Prograf och Advagraf innehåller båda den aktiva substansen takrolimus. Advagraf tas dock en gång dagligen, medan Prograf tas två gånger dagligen. Detta beror på att Advagrafkapslarna har fördröjd frisättning (långsammare frisättning under längre tid) av takrolimus. Advagraf och Prograf är inte utbytbara.

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- om du tar några läkemedel som omnämns nedan under rubriken Andra läkemedel och Advagraf

- om du har eller har haft leverproblem
- om du har diarré som varar mer än en dag
- om du får stark smärta i buken åtföljt eller inte av andra symptom, såsom frossa, feber, illamående eller kräkning
- om du har en förändring av hjärtrytmen, s.k ”QT-förlängning”, som visas i EKG.

Din läkare kan behöva justera Advagrafdosen.

Du bör ha regelbunden kontakt med din läkare, som emellanåt kan behöva göra tester av blod, urin, hjärtfunktion och ögon, för att bestämma rätt dos av Advagraf.

Du bör begränsa exponeringen för sol- och UV-ljus (ultraviolett ljus) medan du tar Advagraf. Detta beror på att immunsuppressiva läkemedel kan öka risken för att få hudcancer. Använd lämplig skyddande klädsel och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Barn och ungdomar

Advagraf rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Advagraf

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel.

Samtidig behandling med Advagraf och ciklosporin (ett annat läkemedel som används för att motverka avstötning av transplanterade organ) rekommenderas inte.

Blodkoncentrationerna av Advagraf kan påverkas av andra läkemedel som du tar och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av att du tar Advagraf, vilket gör att Advagrafdoseringen kan behöva ökas, minskas eller avbrytas. Du bör speciellt tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit läkemedel såsom:

- läkemedel mot svampinfektioner och antibiotika, speciellt så kallade makrolidantibiotika som används för att behandla infektioner, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och rifampicin
- HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), som används för att behandla HIV-infektion
- HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir), som används för att behandla hepatit C-infektion
- läkemedel mot magsår och sura uppstötningar (t.ex. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- läkemedel mot illamående och kräkningar (t.ex. metoklopramid)
- cisaprid eller magnesium-aluminiumhydroxid, som används för att behandla halsbränna
- p-piller eller andra hormonbehandlingar som innehåller etinylöstradiol, hormonbehandlingar med danazol
- läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem och verapamil)
- antiarytmika (amiodaron) läkemedel som används för att behandla arytmier (ojämna hjärtslag)
- läkemedel som kallas ”statiner”, som används för att behandla förhöjt kolesterol och triglycerider
- fenytoin och fenobarbital som används för att behandla epilepsi
- kortikosteroiderna prednisolon och metylprednisolon, som används för att behandla inflammationer och dämpa immunförsvaret (t.ex. vid avstötning av det transplanterade organet)
- nefazodon som används för att behandla depression
- naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller extrakt av *Schisandra sphenanthera*

Tala om för din läkare om du tar eller behöver ta ibuprofen (medel mot feber, inflammation och smärta), amfotericin B (medel mot bakterieinfektioner) eller medel mot virusinfektioner (t.ex.

aciklovir). Dessa kan förvärra njurproblem eller problem i nervsystemet när de tas tillsammans med Advagraf.

Din läkare måste också veta om du tar kaliumtillskott eller vissa urindrivande medel, som används vid hjärtsvikt, högt blodtryck och njursjukdomar (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton), vissa medel som används mot feber, inflammation och smärta (så kallade NSAID, t.ex. ibuprofen), blodförtunnande medel eller oral medicinering för behandling av diabetes medan du tar Advagraf.

Om du behöver vaccineras så ska du tala om detta för din läkare i förväg.

Advagraf med mat och dryck

Undvik grapefrukt (även som grapefruktjuice) när du behandlas med Advagraf, eftersom det påverkar läkemedlets blodnivåer.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Advagraf passerar över i bröstmjolk. Därför ska du inte amma medan du tar Advagraf.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller sömning, eller har problem att se klart efter att du tagit Advagraf. Dessa effekter är vanligare om du även dricker alkohol.

Advagraf innehåller laktos och lecitin (soja)

Advagraf innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Tryckbläcket som används på Advagrafkapslarna innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter eller soja, kontakta din läkare för att avgöra om du skall använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Advagraf

Ta alltid Advagraf enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Detta läkemedel ska bara förskrivas till dig av läkare med erfarenhet av behandling av transplanterade patienter.

Försäkra dig om att du får samma takrolimusläkemedel varje gång du hämtar ut ditt recept, såvida inte din transplantationsläkare har beslutat att du skall byta till ett annat takrolimusläkemedel.

Det här läkemedlet skall tas en gång dagligen. Om utseendet på läkemedlet inte är detsamma som vanligt, eller om doseringsanvisningen har ändrats, tala med läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt för att försäkra dig om att du har fått rätt läkemedel.

Startdosen för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ bestäms av din läkare och beräknas efter din kroppsvikt. Startdoserna direkt efter transplantationen är normalt inom intervallet

0,10–0,30 mg per kg kroppsvikt per dygn

beroende på vilket organ som transplanterats. Vid behandling av avstötning kan samma dosering användas.

Dosen är beroende av ditt allmäntillstånd och på vilket/vilka andra immunsuppressiva läkemedel som du får.

Efter att du har påbörjat behandlingen med Advagraf kommer din doktor att ta blodprover ofta för att komma fram till rätt dos. Sedan krävs det regelbundna blodprover som din läkare tar för att fastställa den rätta dosen och för att från tid till annan justera dosen. Dosen för Advagraf minskar vanligen av

läkaren när ditt tillstånd har stabiliserats. Din läkare kommer att tala om för dig exakt hur många kapslar som du ska ta.

Du kommer att behöva ta Advagraf varje dag så länge som du behöver immunsuppression för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ. Du bör vara i regelbunden kontakt med din läkare.

Advagraf tas oralt en gång dagligen på morgonen. Ta Advagraf på fastande mage eller 2 till 3 timmar efter en måltid. Vänta minst 1 timme till nästa måltid. Ta kapslarna omedelbart efter att du tagit ut dem ur blistret. Kapslarna ska sväljas **hela** tillsammans med ett glas vatten. Svälj inte torkmedlet som ligger i aluminiumomslaget.

Om du har tagit för stor mängd av Advagraf

Om du av misstag har tagit för mycket av Advagraf, kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning på sjukhus omedelbart.

Om du har glömt att ta Advagraf

Om du glömt att ta din dos av Advagraf kapslar på morgonen, ta dem så snart som möjligt samma dag. Ta inte dubbel dos nästa morgon.

Om du slutar att ta Advagraf

Att avsluta behandlingen med Advagraf kan öka risken för avstötning av ditt transplanterade organ. Sluta inte med din behandling så länge din läkare inte säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Advagraf orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Advagraf försvagar kroppens försvarsmekanismer (immunförsvaret), vilket gör att kroppens förmåga att bekämpa infektioner blir sämre. När du tar Advagraf kan du därför få fler infektioner än vanligt.

Allvarliga biverkningar har rapporterats, inklusive allergiska och anafylaktiska reaktioner. Godartade och elakartade tumörer har rapporterats vid behandling med Advagraf.

Fall av ren erythrocyt aplasi (mycket allvarlig minskning av antalet röda blodkroppar), agranulocytos (allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar) och hemolytisk anemi (minskat antal röda blodkroppar på grund av ökad nedbrytning) har rapporterats.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Ökat blodsocker, diabetes mellitus, ökat kalium i blodet.
- Sömnsvårigheter
- Darrningar, huvudvärk
- Ökat blodtryck
- Onormala leverfunktionstester
- Diarré, illamående
- Njurproblem

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100):

- Minskat antal blodkroppar (blodplättar, röda eller vita blodkroppar), ökat antal vita blodkroppar, ändringar i antal röda blodkroppar (sett i blodprover).
- Minskat magnesium, fosfat, kalium, kalcium eller natrium i blodet, ökad vattenhalt i kroppen, ökad mängd urinsyra eller fetter i blodet, minskad aptit, ökad syrahalt i blodet, andra förändringar i blodsalter (sett i blodprover)

- Oro, förvirring och svårigheter att orientera sig, depression, humörändringar, mardrömmar, hallucinationer, mentala sjukdomar
- Kramper, medvetandestörningar, myrkrypningar eller domningar (ibland smärtsamma) i händer och fötter, yrsel, minskad skrivförmåga, nervsjukdomar
- Dimsyn, ökad ljuskänslighet, ögonsjukdomar
- Öronringningar
- Minskat blodflöde i hjärtats kärl, snabbare hjärtslag
- Blödning, delvis eller fullständig blockering av blodkärl, minskat blodtryck
- Andfåddhet, förändringar i lungorna, vätskeansamling runt lungan, inflammation i svalget, hosta, influensaliknande symtom
- Magproblem, såsom inflammation eller sår som orsakar buksmärter eller diarré, blödning i magsäcken eller inflammation eller sår i munnen, vätskeansamling i buken, kräkningar, buksmärter, matsmältningsproblem, förstoppning, väderspänningar, gasbildning, lös avföring
- Gallgångsbesvär, guldfärgning i huden på grund av leverproblem, skador i levervävnad och leverinflammation
- Klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning
- Ont i lederna, benen eller armarna, ryggen, muskelryckningar
- Otillräcklig funktion hos njurarna, minskad urinproduktion, försämrad eller smärtsam urinering
- Allmän svaghet, feber, vätskeansamling i kroppen, smärta och obehag, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktuppgång, känsla av störd temperaturuppfattning
- Otillräcklig funktion hos det transplanterade organet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 1 000):

- Förändringar i blodets levringsförmåga, minskning i antalet av alla sorters blodkroppar (sett i blodprover)
- Uttorkning, oförmåga att kasta vatten
- Onormala blodprovresultat: minskat protein eller socker, ökat fosfat, ökning av enzymet laktatdehydrogenas
- Koma, hjärnblödning, stroke, förlamning, hjärnsjukdom, tal- och språksvårigheter, minnesproblem
- Grumling i ögats lins, försämrad hörsel
- Oregelbundna hjärtslag, hjärtstillestånd, minskad kraft hos hjärtat, sjukdom i hjärtmuskeln, förstoring av hjärtmuskeln, kraftigare hjärtslag, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls
- Blodpropp i en ven i ben eller arm, chock
- Andningssvårigheter, luftvägssjukdom, astma
- Hinder i tarmpassagen, ökad blodnivå av enzymet amylas, uppstötningar av innehåll från magsäcken till halsen, förlångsammad tömning av magsäcken
- Hudinflammation, brännande känsla i solen
- Ledsjukdomar
- Smärtsamma menstruationer och onormala menstruationsblödningar
- Nedsatt funktion hos flera organ, influensaliknande symtom, ökad känslighet för värme och kyla, tryck över bröstet, nervositet eller onormal känsla, viktnedgång

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 10 000):

- Små hudblödningar på grund av levrat blod
- Ökad muskelstelhet
- Blindhet, dövhet
- Ansamling av vätska runt hjärtat
- Akuta andningssvårigheter
- Cystbildning i bukspottkörteln
- Problem med blodflödet i levern
- Allvarig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, ökad behåring
- Törst, fall, känsla av tryck över bröstet, minskad rörelseförmåga, sår

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos mindre än 1 av 10 000 användare):

- Muskelsvaghet
- Onormalt ekokardiogram (EKG)
- Leversvikt
- Smärtsam urinering med blod i urinen
- Ökad mängd fettvävnad

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Advagraf ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg. dat.: Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Använd alla depotkapslarna inom ett år efter att aluminiumomslaget öppnats.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är takrolimus.
En kapsel Advagraf 0,5 mg innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel Advagraf 1 mg innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel Advagraf 3 mg innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel Advagraf 5 mg innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll: hypromellos, etylcellulosa, laktos, magnesiumstearat.
Kapselhölje: titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172), natriumlaurilsulfat, gelatin.
Tryckbläck: shellack, lecitin (soja), simetikon, röd järnoxid (E 172), hydroxipropylcellulosa.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Advagraf 0,5 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med ”0.5 mg” i rött på det ljusgula kapsellocket och ”★ 647” på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Advagraf 0,5 mg tillhandahålls i blisterkartor eller perforerat endosblister med 10 kapslar i ett skyddande folieomslag, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50 och 100 hårda depotkapslar finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar finns tillgängliga i perforerat endosblister.

Advagraf 1 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med ”1 mg” i rött på det vita kapsellocket och ”★ 677” på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Advagraf 1 mg tillhandahålls i blisterkartor eller perforerat endosblister med 10 kapslar i ett skyddande folieomslag, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50, 60 och 100 hårda depotkapslar finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda depotkapslar finns tillgängliga i perforerat endosblister.

Advagraf 3 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med ”3 mg” i rött på det orange kapsellocket och ”★ 637” på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Advagraf 3 mg tillhandahålls i blisterkartor eller perforerat endosblister med 10 kapslar i ett skyddande folieomslag, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50 och 100 depotkapslar finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar finns tillgängliga i perforerat endosblister.

Advagraf 5 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med ”5 mg” på det gråröda kapsellocket och ”★ 687” på den orangefärgade underdelen av kapseln, som innehåller vitt pulver. Advagraf 5 mg tillhandahålls i blisterkartor eller perforerat endosblister med 10 kapslar i ett skyddande folieomslag, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50 och 100 hårda depotkapslar finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar finns tillgängliga i perforerat endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Algol Pharma
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
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. Busuttill 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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

SAI Algol Pharma
Tel: + 371 67 619365

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.