

Prograf

M R F

Astellas Pharma

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml
(Färglöst koncentrat, klar lösning)

Immunsuppressivum vid transplantationer

Aktiv substans:

Takrolimus (vattenfri)

ATC-kod:

L04AD02

Läkemedel från Astellas Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2022-11-14.

Indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller andra makrolider.

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll, speciellt mättad polyoxietylenricinolja eller strukturellt liknande ämnen.

Dosering

Prografbehandling kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter ska förskriva läkemedlet och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Allmänna synpunkter

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Prograf-doseringen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan för rekommenderade målkoncentrationer i form av dalvärden i helblod). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Prograf kan ges intravenöst eller oralt. Behandlingen kan vanligen inledas oralt; vid behov kan kapseln slamas upp i vatten och ges via nasal sond.

Prograf ges normalt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa fasen. Dosen av Prograf varierar beroende på den valda immunsuppressiva regimen.

Dosering

Doseringsrekommendationer – levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Prograf bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,01-0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

En oral initialdos på 0,30 mg/kg/dygn ska ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska en initial intravenös dos på 0,05 mg/kg/dygn ges om kontinuerlig intravenös infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

Behandling av avstötning - vuxna och barn

Ökning av Prograf-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt Biverkningar), kan dosen Prograf behöva reduceras.

Vid överföring till Prograf bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Prograf, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

Doseringsrekommendationer – njurtransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Prograf bör påbörjas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,05–0,10 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

En oral initialdos på 0,30 mg/kg/dygn ska ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska en initial intravenös dos på 0,075–0,100 mg/kg/dygn ges som kontinuerlig intravenös infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för Prograf reduceras vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Prografbehandling tillsammans med ett annat läkemedel.

Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Prograf-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt Biverkningar), kan dosen Prograf behöva reduceras.

Vid överföring till Prograf bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Prograf, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Prograf kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med Prograf) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

Efter antikroppsinduktion bör oral behandling med Prograf påbörjas med en dos på 0,075 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 5 dygn efter avslutad kirurgi när patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn inledas som kontinuerlig infusion.

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

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

Profylax mot transplantatavstötning - barn

Prograf har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn.

Till patienter utan antikroppsinduktion och när Prografbehandlingen påbörjas intravenöst rekommenderas en initialdos på 0,03–0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15–25 ng/ml takrolimus i helblod.

Patienter ska överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter antikroppsinduktion, om Prografbehandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade initialdosen 0,10–0,30 mg/kg/dygn som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna av Prograf reduceras vanligen under perioden efter transplantation. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Prograf-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning.

Hos vuxna som överförs till Prograf ska en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Vid överföring till Prograf hos barn bör behandlingen påbörjas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

För information om överföring från ciklosporin till Prograf, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplantat

Doseringsrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantation är baserade på en begränsad mängd data från prospektiva kliniska prövningar. Hos lungtransplanterade patienter har Prograf använts 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.

Dosjustering hos särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen bör dosjustering inte vara nödvändig, men eftersom Prograf är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen övervakas

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

Pediatrisk population

Vid behandling av barn krävs vanligen en dosering som är 1,5-2 gånger doseringen till vuxna för att erhålla likvärdiga blodkoncentrationer.

Äldre patienter

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

Överföring från ciklosporin

Försiktighet ska iakttas när patienter överförs från ciklosporin till Prograf-baserad terapi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Prograf insättes först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Prograf. I kliniskt bruk har Prograf insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen.

Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till Prograf eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod

Doseringen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient.

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). 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 blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder. Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den post-operativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena mätas ca 12 timmar efter senaste dos, alldeles före nästa dos. Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. Eftersom Prograf är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan förändringar i blodnivåer är märkbara. Dalvärdena för blodkoncentrationerna bör kontrolleras ungefär två gånger per vecka direkt efter transplantationen och därefter regelbundet vid underhållsbehandling. Dalvärdena i blod för takrolimus bör också övervakas efter förändring av dosnivån, vid ändring av immunsuppressiv behandling och vid samtidigt bruk av andra substanser som kan tänkas påverka takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt Interaktioner). Resultat 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 vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Administreringssätt

Koncentratet ska endast användas till intravenös infusion efter spädning med lämplig lösning. Infusionslösningens koncentration bör ligga mellan 0,004-0,100 mg/ml. Den totala infusionsvolymen under 24 timmar bör ligga mellan 20 och 500 ml. Den spädda lösningen bör inte ges som bolusinjektion (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Behandlingstid

Patienterna bör överföras från intravenös till oral behandling så snart de enskilda omständigheterna tillåter. Intravenös tillförsel bör inte pågå längre än 7 dagar.

Varningar och försiktighet

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

Substanser med potential för interaktion

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt Interaktioner).

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga

biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt Interaktioner).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-hämmare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus, och därmed leda till subterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket potentiellt kan öka risken för transplantatavstötning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan

justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Transplantatets funktion ska också övervakas noga (se avsnitt Interaktioner).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till supratherapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

P-glykoprotein

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimusdosen kan vara nödvändig (se avsnitt Interaktioner).

Växtbaserade produkter

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

Övriga interaktioner

Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet bör iakttas när takrolimus ges till patienter som tidigare behandlats med ciklosporin (se avsnitt Dosering och Interaktioner).

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

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

Vaccination

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

Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant eftersom takrolimusdosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt Interaktioner). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Då gastrointestinal perforation är en

medicinsk nödsituation som kan leda till ett livshotande eller allvarligt tillstånd, bör lämpliga behandlingar övervägas omedelbart efter att misstänkta symtom eller tecken uppstår.

Eftersom blodnivåerna av takrolimus kan förändras signifikant vid diarré rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har observerats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet 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, speciellt små barn och patienter 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 dosreduktion för Prografbehandlingen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de pointes*. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött 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 Interaktioner).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Utveckling av Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter som behandlats med Prograf (se avsnitt Biverkningar). Patienter som överförs till Prograf ska ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos EBV-VCA-negativa barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts. Därför ska EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med Prograf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponering 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.

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

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, krampanfall och synstörningar,

bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa fall har tillbakagång rapporterats efter byte till annan immunsuppression. Patienten skall uppmanas att rapportera förändringar i synskärpa eller färgseende, vid dimsyn eller synfältsdefekt, och i sådana fall rekommenderas en snabb utvärdering med remiss till en ögonläkare vid behov.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

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

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och trombotisk trombocytopen purpura (TTP))

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura).

Ren erythrocyt aplasi

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

Hjälpämnen

Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska innehåller mättad polyoxietylenricinolja, som har rapporterats ge upphov till anafylaktoida reaktioner. Därför ska försiktighet iakttas när intravenös behandling med Prograf ges till patienter som tidigare erhållit preparat innehållande mättad polyoxietylenricinolja genom intravenös injektion eller infusion eller till patienter med predisposition för allergi. Risken för anafylaxi kan minskas genom

långsam infusion av färdigberett Prograf 5 mg/ml koncentrat för infusion eller genom förbehandling med antihistamin. Patienter bör övervakas noggrant under de första 30 minuterna av infusion för en eventuell anafylaktoid reaktion.

Detta läkemedel innehåller 638 mg alkohol (etanol) per ml/ampull intravenös infusionsvätska (5 mg/ml). Mängden i detta läkemedel motsvarar 16 ml öl eller 7 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Färdigberett Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska kan orsaka irritation vid injektionsstället om det av misstag ges arteriellt eller extravasalt.

Interaktioner

Metaboliska interaktioner

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

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala

biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Det rekommenderas starkt att såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör vid behov justeras eller avbrytas för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). På samma sätt ska patienter övervakas noga när takrolimus används samtidigt med flera substanser som påverkar CYP3A4 eftersom effekterna på exponeringen för takrolimus kan förstärkas eller motverkas.

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med takrolimus

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) <i>[se avsnitt Varningar och försiktighet]</i> .	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas <i>[se avsnitt Varningar och försiktighet]</i> .
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID,	Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.	Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet		andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteasahämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteasahämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrototoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning [se avsnitt Varningar och försiktighet] Snabba och kraftiga ökningar av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1-3 dagar efter samtidig administrering, trots en omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponering	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen

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

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

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

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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Kaspofungin	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering</i>]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet</i>].
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga intera	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
einer, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika	ktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	helblod och justera takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering</i>].
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering</i>]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Underhållsdoser med kortikosteroider	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [<i>se avsnitt Varningar och försiktighet</i>].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [<i>se avsnitt Dosering</i>]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Höga doser prednisolon eller metylprednisolon	Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimUSDosen vid behov.
Direktverkande antiviraler (DAA)	Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå. Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimUSDosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Försiktighet bör iakttas när takrolimus administreras tillsammans med andra substanser som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol, eftersom trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Noggrann övervakning av serumkalium rekommenderas.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

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

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin. Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, ska särskild försiktighet iakttas vid beslut om preventivmetoder.

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

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

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

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

Graviditet

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar placentan. Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunosuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behovet av

behandling kan takrolimus 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 effekterna på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, som emellertid normaliseras spontant.

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering förfaller ge en mindre incidens av biverkningar jämfört med intravenös användning. Biverkning

arna redovisas nedan i sjunkande frekvensordning: 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 utifrån tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

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

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

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

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

Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormala analyser av röda blodkroppar
----------	---

mindre vanliga:

	koagulationsrubbningar, onormala koagulations- och blödningsanalyser, pancytopeni, neutropeni, trombotisk mikroangiopati
sällsynta:	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocytaplasi, agranulo cytos, hemolytisk anemi, febril n eutropeni

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	hyperglykemiska tillstånd, diabet es mellitus, hyperkalemi
vanliga:	hypomagnesemi, hypofosfatem i, hypokalemi, hypokalcemi, hypon atremi, vätskeretention, hyperurikemi, minskad aptit, metabolisk acidosis, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyce ridemi, andra elektrolytrubbningar
mindre vanliga:	

dehydrering, hypoproteinemi, hypofosfatemi, hypoglykemi

Psykiska störningar

mycket vanliga:

sömnsvårigheter

vanliga:

ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar, hallucinationer, psykiska sjukdomar

mindre vanliga:

psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:

tremor, huvudvärk

vanliga:

kramper, medvetandestörningar, parestesier och dysestesier, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, rubbningar i nervsystemet

mindre vanliga:

koma, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språkavvikelse, amnesi

sällsynta:

hypertoni

mycket sällsynta:

myasteni

ingen känd frekvens:

posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
mindre vanliga:	ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardio myopater, ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning
sällsynta:	perikardiell effusion
mycket sällsynta:	<i>Torsades de pointes</i>

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

vanliga:	dyspné, sjukdomar i lungparenkym, pleuraexudat, far yngit, hosta, nästäppa och inflam mationer
mindre vanliga:	andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
sällsynta:	andnödssyndrom (ARDS)

Magtarmkanalen

mycket vanliga:	diarré, illamående
vanliga:	inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala sår och perforat ion, gastrointestinala blödningar, stomatit och sårbildning, ascites, kräkningar, mag- och buksmärtor, tecken och symtom på dyspepsi, förstoppning, flatule ns, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring, gastrointestinala tecken och symtom
mindre vanliga:	paralytisk ileus, akut och kronisk pankreatit, gastroesofagal refluxs jukdom, försämrad tömning av magsäcken
sällsynta:	subileus, pseudocystor i pankrea s

Lever och gallvägar

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

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

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar

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

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:

nedsatt funktion hos primärt tran
splantat

Beskrivning av speciella biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Det finns ingen särskild antidot mot Prograf. I händelse av överdosering ska gängse understödande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling sättas in.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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 lymfokingener.

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

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

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

Resultat från publicerade studier vid andra primära organtransplantationer

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

Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie 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, broncholitis obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporingrupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstöttningsreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie 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 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin 2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplantat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

Farmakokinetik

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen.

Efter oral administrering av Prograf kapslar erhålls maximal koncentration av takrolimus i blod ($C_{\max}$) inom ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter förfaller absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20–25 %.

Vid oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till vuxna levertransplantationspatienter erhöles steady-state-koncentrationer inom 3 dygn hos majoriteten av patienterna.

Hos friska frivilliga har Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg och Prograf 5 mg hårda kapslar visats vara bioekvivalenta när de administreras i ekvivalent dos.

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

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

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

Absorption av takrolimus är inte beroende av gallflödet. Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state. Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution och elimination

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.

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 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. Hos barn som genomgått levertransplantation är clearance ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation. Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar

hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

Metabolism och biotransformering

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Utsöndring

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

Prekliniska uppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råtta och babian. Hos råtta gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus. När takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0,1 till 1,0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter.

Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger högre än genomsnittliga toppkoncentrationer som observerats med Prograf i kliniska transplantationer.

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 5 mg takrolimus. Hjälpmännen med känd effekt: 200 mg hydrerad polyoxylricinolja och 638 mg vattenfri etanol.

Förteckning över hjälpämnen

Polyoxyetylenhydrogeniserad ricinolja.

Vattenfri alkohol.

Blandbarhet

Vid spädning får läkemedlet inte blandas med andra läkemedel med undantag av de som specificeras i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Takrolimus adsorberas till PVC-plast. Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att bereda och ge Prograf 5mg/ml koncentrat till infusionsvätska får ej innehålla PVC.

Takrolimus är instabilt under alkaliska förhållanden. Prograf koncentrat till infusionsvätska bör ej ges tillsammans med andra läkemedel som är alkaliska (t.ex. aciklovir och ganciklovir).

Miljöpåverkan

Takrolimus (vattenfri)

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

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

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

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC in water is calculated according to the following formula:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information->, accessed 26-Feb-2024.
2. Pubchem, National Library of Medicine, Tacrolimus | C₄₄H₆₉NO₁₂ | CID 445643 - PubChem (nih.gov), accessed 26-Feb-2024.
3. <https://medlem.lif.se/globalassets/fass-medlemswebb/fass-databasen/>, accessed 26-Feb-2024.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysisk in-use stabilitet är påvisat vid 25 °C under 24 timmar.

Av mikrobiologiska hänsyn bör läkemedlet ges omedelbart. Om det inte ges omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden före användning vilka normalt inte bör överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C såvida inte lösningen är framtagen under kontrollerade och aseptiskt validerade förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

På grund av de immunsupprimerande effekterna hos takrolimus ska inhalation eller direktkontakt med hud eller slemhinnor med beredningsformerna för injektion, pulver eller granulat som finns i takrolimusprodukter undvikas vid beredning. Vid sådan kontakt ska hud och ögon sköljas.

Prograf 5 mg/ml infusionskoncentrat måste spädas före injektion.

Prograf 5 mg/ml infusionskoncentrat ska spädas i 50 mg/ml glukoslösning eller i 9 mg/ml natriumkloridlösning i polyetylen, propylen eller glasflaskor, men inte i PVC-innehållande flaskor (se avsnitt Blandbarhet). Endast klara och färglösa lösningar bör användas.

Infusionslösningens koncentration bör ligga mellan 0,004-0,100 mg/ml. Den totala infusionsvolymen under 24 timmar bör ligga mellan 20 och 500 ml.

Den spädda lösningen bör inte ges som bolusinjektion.

Överblivet koncentrat till infusionsvätska i en öppnad ampull eller oanvänd färdigberedd lösning ska kasseras omedelbart i enlighet med lokala krav för att undvika kontamination.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en färglös, klar lösning.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml Färglöst

koncentrat, klar lösning

10 x 1 milliliter ampull, 7038:01, F