

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adport 0,5 mg kovat kapselit
Adport 0,75 mg kovat kapselit
Adport 1 mg kovat kapselit
Adport 2 mg kovat kapselit
Adport 5 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 0,5 mg takrolimuusia (takrolimuusimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 46,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kova kapseli sisältää 0,75 mg takrolimuusia (takrolimuusimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 69,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kova kapseli sisältää 1 mg takrolimuusia (takrolimuusimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 45,0 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kova kapseli sisältää 2 mg takrolimuusia (takrolimuusimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 90,0 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kova kapseli sisältää 5 mg takrolimuusia (takrolimuusimonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 225,1 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

0,5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen ja luonnonvalkoinen kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

0,75 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, vaaleanvihreä kova liivatekapseli, jonka yläosaan on painettu mustalla 0,75 mg ja joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

1 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen ja vaaleanruskea kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

2 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, tummanvihreä kova liivatekapseli, jonka yläosaan on painettu mustalla 2 mg ja joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 14,5 mm).

5 mg kovat kapselit

Läpinäkymätön, valkoinen ja oranssi kova liivatekapseli, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista jauhetta (pituus 15,8 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla.

Siirteen hyljinnän hoito, kun muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden teho ei ole riittänyt.

4.2 Annostus ja antotapa

Takrolimuusihoito vaatii pätevän ja asianmukaisesti varustautuneen henkilöstön toteuttamaa huolellista seuranta.

Vain lääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja elinsiirtopotilaiden hoidosta, saavat määrätä takrolimuusia ja muuttaa potilaan immunosuppressiivista hoitoa.

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtuminen keskenään vahingossa tai ilman valvontaa aiheuttaa turvallisuusriskin. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan siirteen hyljintään tai haitta-vaikutusten lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon. Potilaiden tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusivalmistetta asianmukaisina vuorokausiannoksina. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtopotilaiden hoitoon erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Valmisteen vaihdon jälkeen potilaan elimistön lääkepitoisuuksia tulee seurata ja annosta tulee korjata systeemisen takrolimuusialtistuksen pitämiseksi ennallaan.

Sopivan annostuksen säätämiseksi Adport –valmisteesta on olemassa 0,75 mg ja 2 mg lisävahvuudet.

Yleistä

Seuraavassa esitettävät suositeltavat aloitusannokset on tarkoitettu ainoastaan ohjenuoraksi. Takrolimuusin annostelun tulee perustua ensi sijassa potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääkepitoisuuksien seuranta (suositeltavat kokoveren minimipitoisuudet, ks. jäljempänä). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, tulee harkita immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista.

Takrolimuusi voidaan antaa laskimoon tai suun kautta. Yleisesti ottaen hoito voidaan aloittaa suun kautta, tarvittaessa annostelemalla kapselin sisältö veteen lietettynä nenämahaletkun kautta.

Takrolimuusia käytetään rutiininomaisesti yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa välittömästi leikkauksen jälkeen. Takrolimuusiannos voi vaihdella valitusta immunosuppressiivisesta hoidosta riippuen.

Antotapa

Peroraalinen vuorokausiannos on suositeltavaa ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Kapselit tulee ottaa heti, kun ne on poistettu läpipainopakkauksestaan. Potilaita tulisi neuvoa olemaan nielimättä kuivausainetta. Kapselit nielaistaan nesteeseen (mieluiten veteen) kera.

Jotta lääke imeytyisi mahdollisimman hyvin, kapselit tulee yleensä ottaa tyhjään mahaan eli vähintään 1 tunnin ennen ateriaa tai 2–3 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2).

Hoidon kesto

Immunosuppressiivista hoitoa on jatkettava siirteen hyljinnän estämiseksi. Näin ollen peroraalisen hoidon kestolle ei voida asettaa ylärajaa.

Annostussuositukset – Maksansiirto

Siirteen hyljinnän ehkäisy – aikuiset

Peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,10–0,20 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Lääkkeen käyttö tulee aloittaa noin 12 tunnin kuluttua leikkauksen päättymisestä.

Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,01–0,05 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Siirteen hyljinnän ehkäisy – lapset

Aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,05 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeiset annosmuutokset aikuisilla ja lapsilla

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannosta voidaan yleensä pienentää. Joissakin tapauksissa muu samanaikainen immunosuppressanttihoito voidaan lopettaa ja takrolimuusia voidaan käyttää tämän jälkeen ainoana hoitona. Potilaan tilan koheneminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen voi vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Hyljinnän hoito – aikuiset ja lapset

Hyljintäepisodien hoitokeinoja ovat olleet takrolimuusiannoksen suurentaminen, kortikosteroidien lisääminen hoitoon ja mono- tai polyklonaalisten vasta-aineiden lyhytaikainen käyttö. Jos toksisuuden merkkejä havaitaan (esim. korostuneet haittavaikutukset, ks. kohta 4.8), takrolimuusiannosta tulee ehkä pienentää.

Takrolimuusiin siirryttäessä hoito tulee aloittaa ensilinjan immunosuppressioon suositellulla peroraalisella aloitusannoksella.

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin, ks. kohta ”Annosmuutokset erityisryhmissä” alla.

Annostussuositukset – Munuaisensiirto

Siirteen hyljinnän ehkäisy – aikuiset

Peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,20–0,30 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Lääkkeen käyttö tulee aloittaa 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä.

Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,05–0,10 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Siirteen hyljinnän ehkäisy – lapset

Aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,075–0,100 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Elinsiirtoleikkauksen jälkeiset annosmuutokset aikuisilla ja lapsilla

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannosta voidaan yleensä pienentää. Joissakin tapauksissa muu samanaikainen immunosuppressanttihoito voidaan lopettaa ja takrolimuusia voidaan käyttää tämän jälkeen yhdessä ainoastaan yhden muun lääkkeen kanssa.

Potilaan tilan koheneminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen voi vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Hyljinnän hoito – aikuiset ja lapset

Hyljintäepisodesien hoitokeinoja ovat olleet takrolimuusiannoksen suurentaminen, kortikosteroidien lisääminen hoitoon ja mono- tai polyklonaalisten vasta-aineiden lyhytaikainen käyttö. Jos toksisuuden merkkejä havaitaan (esim. korostuneet haittavaikutukset, ks. kohta 4.8), takrolimuusiannosta tulee ehkä pienentää.

Takrolimuusiin siirryttäessä hoito tulee aloittaa ensilinjan immunosuppressioon suositellulla peroraalisella aloitusannoksella.

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin, ks. kohta ”Annosmuutokset erityisryhmissä” alla.

Annostussuositukset – Sydämesiirto

Siirteen hyljinnän ehkäisy – aikuiset

Takrolimuusia voidaan käyttää yhdessä induktiohoitona annettavien vasta-aineiden kanssa (jolloin takrolimuusihoitoon aloittamista voidaan siirtää) tai ilman vasta-ainehoitoa potilailla, joiden kliininen tila on vakaa.

Induktiohoitona annettavan vasta-ainehoidon jälkeen peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,075 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin). Hoito tulee aloittaa 5 vuorokauden kuluessa leikkauksen päättymisestä, heti potilaan kliinisen tilan vakiinnuttua. Jos lääkettä ei voida antaa suun kautta potilaan kliinisen tilan vuoksi, hoito tulee aloittaa 0,01–0,02 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka annetaan jatkuvana 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Kirjallisuudessa on raportoitu myös vaihtoehtoinen strategia, jossa takrolimuusia annettiin suun kautta 12 tunnin kuluessa elinsiirrosta. Näin toimittiin ainoastaan, jos potilaalla oli jonkin elimen toimintahäiriö (esim. munuaistoiminnan häiriö). Näissä tapauksissa peroraalista 2–4 mg/vrk takrolimuusihoitoa käytettiin yhdessä mykofenolaattimofetiilin ja kortikosteroidien tai yhdessä sirolimuusin ja kortikosteroidien kanssa.

Siirteen hyljinnän ehkäisy – lapset

Takrolimuusia on käytetty sydämesiirron saaneilla lapsilla sekä yhdessä induktiohoitona käytetyn vasta-ainehoidon kanssa että ilman tällaista vasta-ainehoitoa.

Jos potilas ei saa vasta-ainehoitoa ja takrolimuusihoito annetaan aluksi laskimoon, suositeltava aloitusannos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Takrolimuusin tavoitepitoisuudet kokoveressä ovat 15–25 ng/ml. Peroraaliseen hoitoon tulee siirtyä heti kun tämä on kliinisesti mahdollista. Peroraalinen hoito tulee aloittaa 0,30 mg/kg/vrk annoksella 8–12 tuntia laskimoon annettavan hoidon päättymisen jälkeen.

Induktiohoitona annettavan vasta-ainehoidon jälkeen peroraalinen takrolimuusihoito tulee aloittaa 0,10–0,30 mg/kg vuorokausiannoksilla, jotka otetaan jaettuina kahteen annokseen (esim. aamuin illoin).

Elinsiirtoleikkauksen jälkeiset annosmuutokset aikuisilla ja lapsilla

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen takrolimuusiannosta voidaan yleensä pienentää. Potilaan tilan koheneminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen voi vaikuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaan ja vaatia uusia annosmuutoksia.

Hyljinnän hoito – aikuiset ja lapset

Hyljintäepisodesien hoitokeinoja ovat olleet takrolimuusiannoksen suurentaminen, kortikosteroidien lisääminen hoitoon ja mono- tai polyklonaalisten vasta-aineiden lyhytaikainen käyttö.

Takrolimuusihoitoon siirtyvillä aikuispotilailla aloitusannos on 0,15 mg/kg/vrk suun kautta, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin).

Takrolimuusihoitoon siirtyvillä lapsipotilailla aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk suun kautta, ja se tulee ottaa jaettuna kahteen annokseen (esim. aamuin illoin).

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin, ks. kohta ”Annosmuutokset erityisryhmissä” alla.

Annostussuositukset – Hyljinnän hoito, muut siirteet

Keuhkon-, haiman- ja suolensiirtoa koskevat annostussuositukset perustuvat prospektiivisistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin rajallisiin tietoihin. Keuhkonsiirtopotilailla takrolimuusin perorallisena aloitusannoksena on ollut 0,10–0,15 mg/kg/vrk. Haimansiirron jälkeen vastaava annos on ollut 0,2 mg/kg/vrk ja suolensiirron jälkeen 0,3 mg/kg/vrk.

Annosmuutokset erityisryhmissä

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta tulee ehkä pienentää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, jotta lääkkeen minimipitoisuudet veressä pysyisivät suositeltavalla tavoitealueella.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaistoiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan, joten annosmuutokset eivät yleensä ole tarpeen. Takrolimuusiin liittyvän munuaistoksisuuden riskin vuoksi munuaistoimintaa on kuitenkin seurattava tarkoin (mm. määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuudet toistuvasti, laskemalla kreatiniinipuhdistuma ja seuraamalla virtsaneritystä).

Pediatriset potilaat

Lapsipotilailla tarvitaan yleensä 1½–2 kertaa aikuisten annoksen suuruisia annoksia vastaavien veren lääkepitoisuuksien saavuttamiseksi.

Iäkkäät potilaat

Toistaiseksi saatavilla oleva näyttö ei viittaa siihen, että iäkkäiden potilaiden annostusta tulisi muuttaa.

Siirtyminen siklosporiinista takrolimuusiin

Siklosporiinipohjaisesta hoidosta takrolimuusipohjaiseen hoitoon siirryttäessä tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Takrolimuusihoidon aloitettaessa on otettava huomioon veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Annostelua tulee siirtää, jos veren siklosporiinipitoisuudet ovat koholla. Käytännössä takrolimuusihoidon aloitusta on aloitettu 12–24 tuntia siklosporiinihoidon lopettamisen jälkeen. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta tulee jatkaa vielä takrolimuusiin siirtymisen jälkeenkin, sillä siklosporiinin puhdistuma voi muuttua.

Kokoveren minimipitoisuuksien suositeltava tavoitealue

Annostuksen tulee perustua ensisijaisesti hyljinnän ja lääkkeen siedettävyyden potilaskohtaiseen kliiniseen arviointiin.

Annostelun optimoimiseksi kokoveren takrolimuusipitoisuudet voidaan määrittää eri immuno-määritysten avulla, esim. puoliautomaattisella mikropartikkeli-entsyymi-immunomäärityksellä (MEIA). Kun kirjallisuudessa julkaistuja pitoisuuksia verrataan kliinisessä työssä potilaskohtaisiin arvoihin, vertailussa on noudatettava varovaisuutta ja käytetyt määritysmenettelyt on otettava huomioon. Kliinisessä käytännön työssä seurataan nykyään kokoveren lääkepitoisuuksia immunomääritysten avulla.

Takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä tulee seurata siirtoleikkauksen jälkeen. Kun lääke annostellaan suun kautta, veren minimipitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annostelun jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veren lääkepitoisuuksien seurantatiheydestä päätetään kliinisen tarpeen mukaan. Takrolimuusin puhdistuma on pieni, joten veren lääkepitoisuuksissa saatetaan havaita muutoksia vasta useita päiviä annostusmuutoksen jälkeen. Veren minimipitoisuuksia tulee seurata noin kahdesti viikossa pian siirtoleikkauksen jälkeen ja tämän jälkeen säännöllisin väliajoin ylläpito-hoidon aikana. Takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä tulee seurata myös annosmuutosten ja immunosuppressiivisen hoidon muutosten jälkeen sekä käytettäessä lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksiin (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tutkimustulosten analyysit viittaavat siihen, että hoito onnistuu useimpien potilaiden kohdalla, kun takrolimuusin minimipitoisuudet veressä ovat jatkuvasti alle 20 ng/ml. Kokoveren lääkepitoisuuksien tulkinnassa on otettava huomioon myös potilaan kliininen tila.

Kliinisessä käytännön työssä kokoveren minimipitoisuudet pian siirtoleikkauksen jälkeen ovat yleensä olleet noin 5–20 ng/ml maksansiirtopotilailla ja noin 10–20 ng/ml munuaisen- ja sydämensiirtopotilailla. Ylläpito-hoidossa maksan-, munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden veren lääkepitoisuudet ovat yleensä olleet noin 5–15 ng/ml.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys takrolimuusille tai muille makrolideille.

Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtumista keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa, on havaittu. Tämä on aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia, kuten siirteen hyljintää tai muita, joko liiallisesta tai liian vähäisestä takrolimuusialistuksesta johtuvia haittavaikutuksia. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusivalmistetta asianmukaisella vuorokausiannostuksella. Valmistetta ja annostusta saa muuttaa vain elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Seuraavia seikkoja tulee seurata rutiininomaisesti heti siirtoleikkauksen jälkeen: verenpaine, EKG, neurologinen status ja näkö, veren paastoglukoosiarvot, elektrolyytit (etenkin kalium), maksa- ja munuaistoiminnan kokeet, veriarvot, hyytymisarvot ja plasman proteiinit. Jos kliinisesti merkitseviä muutoksia ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

Käytettäessä samanaikaisesti takrolimuusin kanssa aineita, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5) - etenkin voimakkaita CYP3A4-estäjiä (kuten telapreviiri, bosepreviiri, ritonaviiri, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) tai CYP3A4-induktoreja (kuten rifampisiini, rifabutiini) - tulee veren takrolimuusipitoisuuksia seurata, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana.

P-glykoproteiini

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia samanaikaisesti P-glykoproteiinia estävien lääkkeiden kanssa, koska takrolimuusin pitoisuus saattaa suurentua. Kokoveren takrolimuusipitoisuutta ja potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Takrolimuusiannosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) ja muita rohdosvalmisteita tulee välttää takrolimuusihoidon aikana, sillä yhteisvaikutukset saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien pienenemiseen ja takrolimuusin kliinisen tehon heikkenemiseen tai veren takrolimuusipitoisuuksien suurenemiseen ja takrolimuusitoksisuuden riskiin (ks. kohta 4.5).

Siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikaista käyttöä tulee välttää, ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun takrolimuusia annetaan aiemmin siklosporiinia saaneille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja on syytä välttää (ks. kohta 4.5).

Takrolimuusin ja tiettyjen munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa suurentaa munuais- tai neurotoksisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Rokotukset

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoidon aikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Ruoansulatuskanavan perforaatiota on todettu takrolimuusia saaneilla potilailla. Ruoansulatuskanavan perforaatio on lääketieteellisesti merkittävä tapahtuma ja se saattaa johtaa henkeä uhkaavaan tai vakavaan tilaan, joten riittäviä hoitotoimenpiteitä on harkittava välittömästi tähän viittaavien oireiden tai merkkien ilmaantuessa.

Koska ripulitauti saattaa muuttaa veren takrolimuusitasoja huomattavasti, on takrolimuusipitoisuuksien entistä tarkempi seuranta ripulin aikana suositeltavaa.

Sydämeen liittyvät häiriöt

Kammiohypertrofiaa tai sydämen väliseinän hypertrofiaa, jotka molemmat on luokiteltu kardiomyopatioiksi, on ilmoitettu harvoin. Useimmat tapaukset ovat olleet korjautuvia, ja niitä on esiintynyt lähinnä lapsilla, joiden veressä takrolimuusin minimipitoisuudet ovat olleet selvästi suositeltavia enimmäisarvoja suuremmat. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen riskiä, ovat aiempi sydänsairaus, kortikosteroidien käyttö, hypertensio, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nesteylikuormitus ja turvotus. Riskipotilaita, etenkin pieniä lapsia ja voimakasta immunosuppressiohoitoa saavia, tulee seurata tarkoin esimerkiksi sydämen kaiku-kuvauksin ja EKG-tutkimuksin sekä ennen siirtoleikkausta että sen jälkeen (esim. aluksi 3 kk kuluttua ja tämän jälkeen 9–12 kk kuluttua leikkauksesta). Jos poikkeavuuksia ilmenee, on harkittava takrolimuusiannosten pienentämistä tai siirtymistä toiseen immunosuppressiiviseen hoitoon. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymistä lisääviä riskitekijöitä, mukaan lukien potilaat, joilla itsellään tai joiden sukulaisilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä, kongestiivinen sydänsairaus, bradyarytmia tai elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä tai hankinnainen pitkä QT-aika tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-väliä, aiheuttavan elektrolyyttihäiriöitä tai lisäävän takrolimuusialtistusta (ks. kohta 4.5).

Lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset kasvaimet

Takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen Epstein–Barrin virukseen liittyviä lymfoproliferatiivisia tauteja (ks. kohta 4.8). Takrolimuusihoitoon siirtyville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti lymfosyyttitoimintaa estävää hoitoa. Lymfoproliferatiivisten tautien riskin on ilmoitettu suurentuneen hyvin nuorilla (alle 2-vuotiailla), EBV-VCA-negatiivisilla lapsilla. Näiden potilaiden EBV-VCA-vasta-ainestatus tulee määrittää ennen takrolimuusihoitoa aloittamista. Hoidon aikana suositellaan huolellista EBV-PCR-seurantaa. EBV-PCR-tutkimusten tulokset voivat pysyä positiivisina useiden kuukausien ajan, mikä ei sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen tautiin eikä lymfoomaan.

Kuten muitakin immunosuppressiivisia lääkkeitä käytettäessä, pahanlaatuisten ihomuutosten mahdollisuuden vuoksi altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettivalolle on minimoitava käyttämällä suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jolla on suuri suojakerroin.

Kuten muidenkin tehokkaiden immunosuppressiivisten yhdisteiden kohdalla, sekundaarisen syövän vaara on tuntematon (ks. kohta 4.8).

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

Takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen reversiibeliä posteriorista enkefalopatiaa (PRES). Jos takrolimuusihoitoa saavalla potilaalla on PRES-enkefalopatiaan viittaavia oireita kuten päänsärkyä, psyykkisen tilan muutoksia, kouristuskohtauksia tai näköhäiriöitä, on ryhdyttävä asianmukaisesti radiologisiin tutkimuksiin (esim. magneettikuvaus). Jos potilaalla todetaan PRES, verenpainetta tulee seurata asianmukaisesti ja systeeminen takrolimuusihoito tulee lopettaa välittömästi. Useimmat potilaat toipuvat täysin asianmukaisten toimien jälkeen.

Silmien häiriöt

Silmien häiriöitä, jotka ovat joskus edenneet näön menetykseksi, on raportoitu takrolimuusilla hoidetuilla potilailla. Osassa tapauksista tilanne on korjautunut, kun on siirrytty käyttämään vaihtoehtoisia immunosuppressiota. Potilaita pitää neuvoa kertomaan lääkärille näöntarkkuuden ja värinäön muutoksista, näön hämärtymisestä tai näkökentän häiriöistä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan tilanteen välitöntä arvioimista ja potilaan lähettämistä silmälääkärille tarvittaessa.

Infektiot, mukaan lukien opportunisti-infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisella lääkellä, takrolimuusi mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektioihin, mukaan lukien opportunisti-infektiot (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot), kuten CMV-infektio, BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC-virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Potilailla on myös suurempi riski saada virusperäinen hepatiitti-infektio (esimerkiksi hepatiitti B ja C uudelleenaktivoituneena tai uutena infektiona, sekä hepatiitti E, josta voi tulla krooninen). Nämä infektiot johtuvat usein suuresta immunosuppressiivisesta kuormituksesta ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin, kuten siirteen hylkimisreaktioon, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostikassa hoitaessaan immunosuppressiivista lääkitystä saavia potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta heikkenee tai jotka saavat neurologisia oireita. Ennaltaehkäisyssä ja hallinnassa on noudatettava asianmukaisia klinisiä ohjeita.

Puhdas punasoluaplasia

Takrolimuusihoitoa saavilla potilailla on raportoitu puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA).

Kaikilla potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19, perussairaus tai PRCA:han liittyvä samanaikainen lääkitys.

Munuaistoksisuus

Takrolimuusi voi heikentää munuaisten toimintaa elinsiirteen saaneilla potilailla. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ilman aktiivista hoitoa voi kehittyä krooniseksi munuaisten vajaatoiminnaksi. Munuaisten vajaatoimintapotilaita on seurattava tiiviisti, sillä takrolimuusin annostusta voidaan joutua pienentämään. Munuaistoksisuuden riski voi suurentua, jos takrolimuusia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden käyttöön liittyy munuaistoksisuutta (ks. kohta 4.5). Takrolimuusin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia, tulee välttää. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, takrolimuusin minimipitoisuuksia veressä ja munuaistoimintaa on seurattava tiiviisti, ja annostuksen pienentämistä on harkittava, jos munuaistoksisuutta ilmenee.

Apuaineet

Adport sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliset yhteisvaikutukset

Systeemiseen verenkiertoon päässyt takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4-entsyymitoiminnan välityksellä. Myös ruoansulatuskanavassa tapahtuvasta CYP3A4-metaboliasta on näyttöä. Tunnetusti CYP3A4-toimintaa estävien tai indusoivien lääkevalmisteiden tai rohdosvalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja suurentaa tai pienentää siten veren takrolimuusipitoisuuksia. Näin ollen on erittäin suositeltavaa seurata tarkasti veren takrolimuusipitoisuuksia sekä QT-ajan pidentymistä (EKG:n avulla), munuaisten toimintaa ja muita haittavaikutuksia aina, kun potilas käyttää samanaikaisesti mahdollisesti CYP3A-metaboliaan vaikuttavia aineita, ja keskeyttää

käyttö tai muuttaa takrolimuusiannosta tarpeen mukaan takrolimuusialtistuksen pitämiseksi tasaisena (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metabolian estäjät

Seuraavien aineiden on osoitettu suurentavan kliinisesti veren takrolimuusipitoisuuksia:

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin ja isavukonatsolin, makrolidiantibiootti erytromysiinin, HIV-proteaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), HCV-proteaasi-inhibiittorien (esim. telapreviiri, bosepreviiri, ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviriä) tai sytomegalovirusinfektion ehkäisyyn käytettävä letermoviiri, farmakokineettisen tehosteen kobisistaatin ja tyrosiinikinaasin inhibiittorien nilotinibin ja imatinibin, kanssa. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla.

Takrolimuusilla on havaittu olevan heikompia yhteisvaikutuksia klorimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa.

Seuraavien aineiden on osoitettu estävän mahdollisesti takrolimuusin metaboliaa *in vitro*: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytioini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni, troleandomysiini.

Greippimehun on ilmoitettu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, joten sitä tulee välttää.

Lansopratsoli ja siklosporiini saattavat mahdollisesti estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja sen vuoksi lisätä takrolimuusin pitoisuutta kokoveressä.

Muut yhteisvaikutukset, jotka saattavat johtaa veren takrolimuusipitoisuuksien kohoamiseen

Takrolimuusi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan voimakas affiniteetti plasman proteiineihin (esim. ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, oraaliset antikoagulantit sekä oraaliset diabeteslääkkeet) tulee ottaa huomioon.

Muita yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkkeitä, jotka saattavat lisätä takrolimuusin systeemistä altistusta, ovat prokineettinen aine metoklopramidi, simetidiini ja magnesiumalumiinihydroksidi.

Kannabidioli (P-gp-estäjä)

Takrolimuusin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksista, joissa veren takrolimuusipitoisuus suurenee. Tämä saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin estymisestä, mikä johtaa takrolimuusin biologisen hyötyosuuden kasvuun.

Takrolimuusia ja kannabidiolia on annettava varoen, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Seuraa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia, ja säädä tarvittaessa takrolimuusiannosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Metabolian induktorit

Seuraavien aineiden on osoitettu pienentävän kliinisesti veren takrolimuusipitoisuuksia:

Rifampisiinilla, fenytoiinilla ja mäkikuisamalla (*Hypericum perforatum*) on havaittu olevan voimakkaita yhteisvaikutuksia takrolimuusin kanssa. Näiden aineiden käyttö voi vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista lähes kaikkien potilaiden kohdalla. Myös fenobarbitaalin ja takrolimuusin välillä on havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Kortikosteroidien ylläpitoannosten on osoitettu pienentävän veren takrolimuusipitoisuuksia.

Akuutin hyljinnän hoidossa käytettävä suuriannoksinen prednisoloni tai metyyliprednisoloni saattaa suurentaa tai pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia.

Karbamatsepiini, metamitsoli ja isoniatsidi saattavat pienentää takrolimuusipitoisuuksia.

Takrolimuusin samanaikainen käyttö metamitsolin, joka indusoi metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää, kanssa voi aiheuttaa takrolimuusin plasmapitoisuuden pienenemisen, jolloin kliininen teho saattaa heikentyä. Varovaisuuteen on siis syytä, kun takrolimuusin kanssa käytetään samanaikaisesti metamitsolia; kliinistä vastetta ja/tai lääkeainepitoisuuksia on seurattava tarpeen mukaan.

Heikot CYP3A4:n induktorit: flukloksasilliini

Yhteiskäytössä voivat pienentää takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä ja suurentaa hyljinnän riskiä [ks. kohta 4.4]. Takrolimuusin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava ja takrolimuusiannosta suurennettava tarvittaessa [ks. kohta 4.2]. Siirteen toimintaa on seurattava tiiviisti.

Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusin tiedetään olevan CYP3A4-estäjä, joten takrolimuusin käyttö yhdessä tunnetusti CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden kanssa voi vaikuttaa näiden lääkkeiden metaboliaan.

Siklosporiinin puoliintumisaika pitenee, kun samanaikaisesti käytetään takrolimuusia. Myös synergisiä/additiivisia munuaistoksia vaikutuksia voi esiintyä. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa, ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun takrolimuusia annetaan aiemmin siklosporiinia saaneille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuuksia.

Takrolimuusi saattaa pienentää steroidipohjaisten ehkäisyvalmisteiden puhdistumaa ja suurentaa siten hormoniaaltistusta. Ehkäisy menetelmien valinnassa tulee siis noudattaa erityistä varovaisuutta.

Takrolimuusin ja statiinien yhteisvaikutuksista on vain rajallisesti tietoa. Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että takrolimuusin samanaikainen käyttö ei vaikuta juurikaan statiinien farmakokinetiikkaan.

Eläintutkimusten tulokset ovat osoittaneet, että takrolimuusi saattaa mahdollisesti pienentää pentobarbitaalin ja fenatsonin puhdistumaa ja pidentää niiden puoliintumisaikaa.

Mykofenolihappo

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun yhdistelmähoidossa siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön, sillä siklosporiini häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, kun taas takrolimuusilla ei tällaista vaikutusta ole, ja seurauksena voi olla muutoksia altistuksessa mykofenolihapolle. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevät lääkkeet voivat pienentää mykofenolihapon pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa. Mykofenolihapon lääkepitoisuuksien seuranta voi olla aiheellista, kun siirrytään siklosporiinin käytöstä takrolimuusin käyttöön tai toisin päin.

Muut yhteisvaikutukset, joilla saattaa olla kliinisesti haitallinen vaikutus

Takrolimuusin käyttö yhdessä tunnetusti munuais- tai neurotoksisten lääkkeiden (esim. aminoglykosidien, gyraasimestäjäin, vankomysiinin, sulfametoksatsolin ja trimetopriimin yhdistelmän, NSAID-lääkkeiden, gansikloviirin ja asikloviirin) kanssa saattaa korostaa näiden aineiden munuais- tai neurotoksisia vaikutuksia.

Takrolimuusin ja amfoterisiini B:n tai ibuprofeenin samanaikaisen käytön on havaittu johtaneen munuaistoksisuuden korostumiseen.

Takrolimuusihoitoon voi liittyä hyperkalemiaa tai aiemman hyperkalemian pahenemista, joten runsasta kaliumin saantia ja kaliumia säästävien diurettien (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on noudatettava, kun takrolimuusia

annetaan samanaikaisesti muiden seerumin kaliumpitoisuutta nostavien aineiden, kuten trimetopriimin ja kotrimoksatsolin (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) kanssa, sillä trimetopriimin tiedetään toimivan kaliumia säästävänä diureettina kuten amiloridi. Seerumin kaliumin tarkkaa seuranta suositellaan.

Immunosuppressantit saattavat vaikuttaa rokotusvasteeseen, ja takrolimuusihoiton aikana annettujen rokotteiden teho voi heikentyä. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmiseltä saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan. Elinsiirtopotilailta saadut rajalliset tiedot eivät anna näyttöä siitä, että takrolimuusihoito suurentaisi raskauden kulkuun ja sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten riskiä verrattuna muihin immunosuppressantteihin. Spontaaneja keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Toistaiseksi tarjolla ei myöskään ole muuta tarkkaa epidemiologista tietoa. Hoidon tarpeen vuoksi takrolimuusin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole ja jos odotettavissa olevat hyödyt oikeuttavat sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit. Raskausaikaisen altistuksen jälkeen on suositeltavaa seurata vastasyntyneen vointia takrolimuusin mahdollisten haittavaikutusten (etenkin munuaishaittojen) varalta. Ennenaikaisuuden (< 37 viikkoa) riski on olemassa, samoin vastasyntyneen hyperkalemian riski. Hyperkalemia korjautuu kuitenkin spontaanisti.

Rotalla ja kanilla emolle toksiset takrolimuusiannokset aiheuttivat alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ihmiseltä saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Vastasyntyneeseen kohdistuvien haittojen riskiä ei voida sulkea pois, joten takrolimuusihoiton aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Takrolimuusilla todettiin urosrottien fertiilitieteittäin haitallista vaikutusta, joka ilmeni vähentyneenä siittiöiden määränä ja liikkuvuutena (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takrolimuusi saattaa aiheuttaa näköhäiriöitä ja neurologisia häiriöitä. Vaikutus voi korostua, jos takrolimuusia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Immunosuppressanttien haittavaikutusprofiilia on usein vaikea selvittää potilaiden perussairaudesta ja heidän käyttämänsä monilääkityksen vuoksi.

Monet seuraavassa kuvatuista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai lievittyvät, kun annosta pienennetään. Peroraaliseen antoon liittyy nähtävästi vähemmän haittavaikutuksia kuin laskimoon tapahtuvaan annosteluun.

Lista haittavaikutuksista

Haittavaikutukset luetellaan alla niiden esiintymistiheyden mukaan yleisimmästä alkaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Kuten muidenkin voimakkaiden immunosuppressanttien käyttöön, myös takrolimuusihoitoon liittyy usein suurentunut infektioriski (virukset, bakteerit, sienet, alkueläimet). Potilaalla entuudestaan olleiden infektioiden kulku voi pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

Immunosuppressantteja kuten takrolimuusia saaneilla potilailla on ilmoitettu CMV-infektioita, BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JCV-infektioon liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) Immunosuppressiivista hoitoa saavien potilaiden syöpäriski on suurentunut. Takrolimuusihoidon yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mm. EBV-infektioon liittyviä lymfoproliferatiivisia tauteja ja ihosyöpiä.

Veri ja imukudos:

yleiset: anemia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi, punasoluarvojen poikkeavuudet
melko harvinaiset: koagulopatiat, koagulaatio- ja vuotoarvojen poikkeavuudet, pansytopenia, neutropenia
harvinaiset: tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia, tromboottinen mikroangiopatia
tuntemattomat: puhdas punasoluauplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia

Immuunijärjestelmä:

Takrolimuusia käyttävillä potilailla on havaittu allergisia ja anafylaktoideja reaktioita (ks. kohta 4.4).

Umpieritys:

harvinaiset: hirsutismi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

hyvin yleiset: hyperglykemiat, diabetes mellitus, hyperkalemia
yleiset: hypomagnesemia, hypofosfatemia, hypokalemia, hypokalsemia, hyponatremia, nesteylikuormitus, hyperurikemia, ruokahalun heikkeneminen, metabolinen asidoosi, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, muut elektrolyyttihäiriöt
melko harvinaiset: nestehukka, hypoproteinemia, hyperfosfatemia, hypoglykemia

Psyykkiset häiriöt:

hyvin yleiset: unettomuus
yleiset: ahdistuneisuus, sekavuus, ajan ja paikan tajun heikkeneminen, masennus, masentuneisuus, mielialahäiriöt ja mielialan muutokset, painajaiset, aistiharhat, psyyken häiriöt
melko harvinaiset: psykoottiset häiriöt

Hermosto:

hyvin yleiset: vapina, päänsärky
yleiset: kouristukset, tajunnan tason häiriöt, parestesiat ja dysestesiat, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, kirjoittamisen häiriöt, hermoston häiriöt
melko harvinaiset: kooma, keskushermoston verenvuodot ja aivoverenkierron häiriöt, paralyysit ja pareesit, enkefalopatiat, puheen ja kielen häiriöt, muistinmenetyt
harvinaiset: hypertonia
hyvin harvinaiset: myastenia

Silmät:

yleiset: näön hämärtyminen, valonarkuus, silmien häiriöt
melko harvinaiset: kaihi
harvinaiset: näön menetys
tuntematon: optikusneuropatia

Kuulo ja tasapainoelin:

yleiset: tinnitus

melko harvinaiset: huonokuuloisuus (hypakusia)
harvinaiset: sensorineuraalinen kuulon menetys
hyvin harvinaiset: heikentynyt kuulo

Sydän:

yleiset: iskeemiset sepelvaltimoiden häiriöt, takykardia
melko harvinaiset: kammioarytmiat ja sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta, kardiomyopatia, kammiohypertrofia, supraventrikulaariset arytmiat, sydämentykytys
harvinaiset: perikardiumeffuusio
hyvin harvinaiset: kääntyvien kärkien takykardia

Verisuonisto:

hyvin yleiset: hypertensio
yleiset: verenvuodot, tromboemoliset ja iskeemiset tapahtumat, ääreisverenkierron häiriöt, hypotensiiviset verenkiertohäiriöt
melko harvinaiset: infarkti, raajan syvä laskimotromboosi, sokki

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

yleiset: hengenahdistus, keuhkoparenkyymin sairaudet, pleuraeffuusio, nielutulehdus, yskä, nenän tukkoisuus ja tulehdukset
melko harvinaiset: hengitysvajaus, hengitystiesairaudet, astma
harvinaiset: akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Ruoansulatuselimistö:

hyvin yleiset: ripuli, pahoinvointi
yleiset: ruoansulatuskanavan tulehdukset, ruoansulatuskanavan haavaumat ja perforaatio, ruoansulatuskanavan verenvuoto, suutulehdus ja haavaumat, askites, oksentelu, ruoansulatuskanavan ja vatsan kipu, dyspepsian oireet ja löydökset, ummetus, ilmavaivat, vatsan pullotus ja turvotus, löysät ulosteet, ruoansulatuskanavan oireet ja löydökset
melko harvinaiset: paralyttinen ileus, akuutti ja krooninen haimatulehdus, ruokatorven refluksitauti, heikentynyt mahan tyhjeneminen
harvinaiset: subkliininen ileus, haiman pseudokystat

Maksa ja sappi:

yleiset: kolestaasi ja ikterus, maksasoluvauriot ja maksatulehdus, kolangiitti
harvinaiset: maksavaltimon tromboosi, veno-okklusiivinen maksasairaus
hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta, sappiteiden stenoosi

Iho ja ihonalainen kudokset:

yleiset: kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, lisääntynyt hikoilu
melko harvinaiset: ihotulehdus, valoherkkyys
harvinaiset: toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
hyvin harvinaiset: Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Luusto, lihakset ja sidekudos:

yleiset: nivelkipu, lihasspasmit, raajakipu, selkäkipu
melko harvinaiset: nivelten häiriöt
harvinaiset: liikuntakyvyn heikkeneminen

Munuaiset ja virtsatie:

hyvin yleiset: munuaistoiminnan häiriöt
yleiset: munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, oliguria, munuaistubulusten nekroosi, toksinen nefropatia, virtsan poikkeavuudet, virtsarakko- ja virtsaputkioireet
melko harvinaiset: anuria, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä
hyvin harvinaiset: nefropatia, hemorraginen kystiitti

Sukupuolielimet ja rinnat:

melko harvinaiset: dysmenorrea ja verenvuoto kohdusta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

yleiset: asteniatilat, kuumetilat, turvotus, kipu ja epämukavuus, ruumiinlämmön aistimisen häiriöt

melko harvinaiset: monielinvaurio, influenssan kaltainen sairaus, huono lämmönsieto, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus, epätavalliset tuntemukset

harvinaiset: jano, kaatumiset, kiristävä tunne rinnassa, haavaumat

hyvin harvinaiset: rasvakudoksen lisääntyminen

tuntematon: kuumeinen neutropenia

Tutkimukset:

yleiset: maksaentsyymiarvojen ja maksan toiminnan poikkeavuudet, veren AFOS-arvojen suureneminen, painon nousu

melko harvinaiset: kohonneet amylaasiarvot, poikkeavat EKG-lyödökset, poikkeavat löydökset sykkeen ja pulssin mittauksessa, painon lasku, veren laktaattidehydrogenaasiarvojen suureneminen

harvinaiset: poikkeavat kaikukardiografialöydökset, EKG-tutkimuksessa todettava QT-ajan pidentyminen

Vammat ja myrkytykset:

yleiset: primaarisiirteen toimintahäiriö

Lääkitysvirheitä, mm. vahingossa tai ilman valvontaa tapahtunutta välittömästi vapautuvien takrolimuusivalmisteiden vaihtumista depotmuotoisiin tai päinvastoin, on havaittu. Useita tällaisiin tilanteisiin liittyneitä siirteen hyljintätapauksia on ilmoitettu (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain rajallisesti kokemusta. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on ilmoitettu. Oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, letargia, kohonneet veren ureatyypiarvot ja seerumin kreatiniiniarvojen sekä ALAT-arvojen suureneminen.

Takrolimuusille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksissa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin ja annettava oireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusia ei todennäköisesti pystytä poistamaan dialyysin avulla, sillä sen molekyylipaino on suuri ja vesiliukoisuus huono ja se sitoutuu voimakkaasti punasoluihin ja plasman proteiineihin. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään hemofiltration tai -diafiltration avulla yksittäisillä potilailla, joiden plasman lääkepitoisuudet ovat olleet hyvin suuret. Jos toksinen annos on otettu suun kautta, pian lääkkeenoton jälkeen toteutettava mahahuuhtelu ja/tai adsorboivien aineiden (kuten lääkehiilen) anto voi olla eduksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Molekyylitasolla takrolimuusi vaikuttaa nähtävästi sitoutumalla sytosolin FKBP12-proteiiniin, joka vastaa yhdisteen kertymisestä solun sisälle. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu selektiivisesti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa, jolloin T-solujen signaalointireitit estyvät kalsiumriippuvaisesti ja tiettyjen lymfokiinigeenien transkriptio estyy.

Takrolimuusi on erittäin voimakas immunosuppressantti, jonka teho on osoitettu sekä *in vitro* että *in vivo*.

Takrolimuusi estää etenkin sytotoksisten lymfosyyttien muodostusta. Siirteen hyljintä johtuu lähinnä näiden solujen toiminnasta. Takrolimuusi estää T-solujen aktivaatiota ja auttaja-T-soluista riippuvaista B-solujen proliferaatiota sekä lymfokiinien (esim. interleukiini-2, interleukiini-3 ja gammainterferoni) muodostusta ja interleukiini-2-reseptorin ekspressiota.

Julkaistut tiedot muiden elinten siirroista

Takrolimuusista on tullut haiman-, keuhkon- ja suolensierpotilaiden yleisesti hyväksytty ensilinjan immunosuppressantti. Julkaistuissa prospektiivisissä tutkimuksissa arvioitiin takrolimuusin käyttöä ensimmäisenä immunosuppressanttina noin 175 keuhkosiirpotilaalla, 475 haimansiirpotilaalla ja 630 suolensierpotilaalla. Yleisesti ottaen takrolimuusin turvallisuusprofiili vaikutti olevan näissä julkaistuissa tutkimuksissa samankaltainen kuin laajemminkin tutkimuksissa, joissa takrolimuusia käytettiin ensimmäisenä immunosuppressanttina maksan-, munuaisen- tai sydämensiirron jälkeen. Kunkin käyttöaiheen suurimpien tutkimusten tehokkuustiedot esitellään lyhyesti alla.

Keuhkosiirto

Tuoreen monikeskustutkimuksen välianalyysissä arvioitiin 110 potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Peroraalinen takrolimuusiannos oli 0,05–0,3 mg/kg/vrk. Ensimmäisen vuoden aikana siirron jälkeen takrolimuusiryhmässä todettiin vähemmän akuutteja hyljintäepisoodeja kuin siklosporiiniryhmässä (11,5 % ja 22,6 %) ja vähemmän kroonista hyljintää eli obliteroivaa bronkioliittia (2,86 % ja 8,57 %). 1 vuoden kuluttua potilaiden elossaoloprosentti oli takrolimuusiryhmässä 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 % (Treede et al., 3. International Congress on Immunosuppression -kongressi, San Diego, Yhdysvallat, 2004;abstrakti 22).

Toisen satunnaistetun tutkimuksen takrolimuusiryhmään otettiin 66 potilasta ja siklosporiiniryhmään 67. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,025 mg/kg/vrk. Peroraalinen takrolimuusiannos oli 0,15 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta muutettiin niin, että minimipitoisuudet saatiin 10–20 ng/ml tavoitealueelle. 1 vuoden kuluttua potilaiden elossaoloprosentti oli takrolimuusiryhmässä 83 % ja siklosporiiniryhmässä 71 %. 2 vuoden elossaoloprosentit olivat 76 % ja 66 %. Takrolimuusiryhmässä esiintyi numeerisesti vähemmän akuutteja hyljintäepisoodeja 100 potilaspäivää kohti (0,85 episododia) kuin siklosporiiniryhmässä (1,09 episododia). Obliteroivaa bronkioliittia todettiin 21,7 %:lla takrolimuusiryhmän ja 38,0 %:lla siklosporiiniryhmän potilasta ($p = 0,025$). Siklosporiiniryhmän potilaiden siirtyminen takrolimuusihoitoon oli merkitsevästi yleisempää ($n = 13$) kuin takrolimuusiryhmän potilaiden siirtyminen siklosporiinihoitoon ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Lisäksi eräessä kahden keskuksen tutkimuksessa satunnaistettiin 26 potilasta takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Peroraalinen takrolimuusiannos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta muutettiin niin, että minimipitoisuudet saatiin 12–15 ng/ml tavoitealueelle. 1 vuoden

elossaoloprosentit olivat takrolimuusiryhmässä 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %. Niiden potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt akuuttia hyljintää, oli takrolimuusiryhmässä siklosporiiniryhmää suurempi sekä 6 kk kohdalla (57,7 % takrolimuusiryhmässä ja 45,8 % siklosporiiniryhmässä) että 1 vuoden kohdalla keuhkonsiirron jälkeen (50 % ja 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Elossaoloprosentit olivat samaa luokkaa kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Akuutin hyljinnän ilmaantuvuus oli takrolimuusiryhmässä numeerisesti pienempää kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Yhdessä tutkimuksessa ilmoitettiin myös, että takrolimuusiryhmässä esiintyi merkitsevästi vähemmän obliteroivaa bronkioliittia.

Haimansiirto

Monikeskustutkimukseen otettiin 205 potilasta, joille tehtiin yhtä aikaa haiman ja munuaisen siirto. Heidät satunnaistettiin saamaan takrolimuusia (n = 103) tai siklosporiinia (n = 102). Tutkimussuunnitelman mukainen takrolimuusin peroraalinen aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk, minkä jälkeen annosta muutettiin niin, että minimipitoisuudet saatiin tavoitealueelle (8–15 ng/ml päivään 5 mennessä ja 5–10 ng/ml 6 kk jälkeen). Takrolimuusiryhmässä haimasiirteiden toiminta 1 vuoden kohdalla oli merkitsevästi yleisempää (91,3 %) kuin siklosporiiniryhmässä (74,5 %, p < 0,0005). Munuaissiirteiden toiminta oli samaa luokkaa molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilasta siirtyi siklosporiiniryhmästä takrolimuusihoidon, kun taas takrolimuusihoidosta vaihtoehtoiseen hoitoon siirtyneitä oli vain 6 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Suolensiirto

Yhdestä keskuksista saadut julkaistut kliiniset tiedot takrolimuusin ja prednisonin käytöstä suolensiirtopotilaiden ensilinjan hoitona osoittivat, että 155 potilaan (65: vain suoli, 75: maksa ja suoli, 25: useita elimiä) määräväleihin lasketut elossaoloprosentit olivat 1 vuoden kohdalla 75 %, 5 vuoden kohdalla 54 % ja 10 vuoden kohdalla 42 %. Ensimmäisinä vuosina takrolimuusin peroraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa 11 vuoden ajan.

Monet eri innovaatiot vaikuttivat todennäköisesti tulosten paranemiseen tässä käyttöaiheessa ajan mittaan (mm. Epstein–Barr-viruksen [EBV] ja CMV-infektioiden varhaistoteamista edistävät tekniikat, luuytimen kantasolujen samanaikainen siirto, interleukiini-2-antagonisti daklitumabin käyttö liitäntähoitona, takrolimuusin aloitusannosten pienentäminen niin, että minimipitoisuuksien tavoitearvot ovat 10–15 ng/ml, ja äskettäin myös siirteiden sädetys) (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Takrolimuusin on osoitettu imeytyvän kaikkialta ihmisen ruoansulatuskanavasta. Kun takrolimuusikapseleita otetaan suun kautta, takrolimuusin huippupitoisuudet (C_{max}) veressä saavutetaan noin 1–3 tunnissa. Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti suhteellisen pitkän ajan kuluessa, jolloin imeytymisprofiili on suhteellisen tasainen. Peroraalisen takrolimuusin biologinen hyötyosuus on noin 20–25 %.

Kun takrolimuusia annettiin suun kautta (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, vakaan tilan takrolimuusipitoisuudet saavutettiin useimmilla potilailla 3 päivässä.

Adport 0,5 mg, 1 mg ja 5 mg koviin kapseleiden on osoitettu olevan terveillä henkilöillä bioekvivalentteja keskenään, kun käytetty annos on sama.

Takrolimuusi imeytyy nopeimmin ja tehokkaimmin, kun se otetaan tyhjän mahaan. Ruoan nauttiminen hidastaa takrolimuusin imeytymistä ja pienentää imeytymisprosentteja etenkin, jos lääke otetaan runsasrasvaisen aterian jälkeen. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävän aterian vaikutus on vähäisempi.

Maksansiirtopotilailla, joiden tila oli vakaa, peroraalisen takrolimuusin biologinen hyötyosuus pieni, kun se otettiin kohtalaisen määrän rasvaa (34 % energiasisällöstä) sisältävän aterian jälkeen. Kokoveren AUC-arvot ja C_{max} -arvot pienenevät selvästi (27 % ja 50 %), ja t_{max} -aika pitenee (173 %).

Eräässä tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaat, joiden tila oli vakaa, saivat takrolimuusia välittömästi tavanomaisen mannermaisen aamiaisen jälkeen. Tällöin ruoan vaikutus peroraalisen takrolimuusin biologiseen hyötyosuuteen oli pienempi. Kokoveren AUC-arvot ja C_{max} -arvot pienenevät selvästi (2–12 % ja 15–38 %), ja t_{max} -aika pitenee (38–80 %).

Sappiteiden tukkeutuminen tai ahtautuminen ei vaikuta takrolimuusin imeytymiseen.

Vakaassa tilassa AUC-arvot korreloivat voimakkaasti kokoveren minimipitoisuuksien kanssa. Kokoveren minimipitoisuuksien seurannan avulla saadaankin hyvä käsitys systeemisestä altistuksesta.

Jakautuminen ja eliminaatio

Laskimoinfuusiona annettava takrolimuusi jakautuu kaksivaiheisesti ihmisen elimistöön.

Systeemisessä verenkierrössä takrolimuusi sitoutuu voimakkaasti punasoluihin, ja kokoveren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde on noin 20:1. Plasmassa takrolimuusi sitoutuu voimakkaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin.

Takrolimuusi jakautuu tehokkaasti elimistöön. Plasman lääkepitoisuuksien perusteella laskettu vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 1 300 l (terveet henkilöt). Kokoveren perusteella laskettaessa vastaava luku on noin 47,6 l.

Takrolimuusin puhdistuma on pieni. Terveillä henkilöillä kokoveren pitoisuuksista arvioitu kokonaispuhdistuma oli keskimäärin 2,25 l/h. Aikuisilla maksansiirtopotilailla havaitut arvot ovat olleet 4,1 l/h, munuaissiirtopotilailla 6,7 l/h ja sydämensiirtopotilailla 3,9 l/h. Maksasiirteeseen saaneilla lapsilla kokonaispuhdistuma on noin kaksinkertainen verrattuna maksasiirteeseen saaneisiin aikuisiin. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurentavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, ja kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihtelee. Terveillä henkilöillä kokoveren puoliintumisaikan keskiarvo on noin 43 tuntia. Maksasiirteeseen saaneilla aikuisilla se oli keskimäärin 11,7 h ja maksasiirteeseen saaneilla lapsilla 12,4 h. Munuaissiirteeseen saaneilla aikuisilla keskiarvo oli 15,6 h. Lääkkeen lyhyempi puoliintumisaika elinsiirtopotilailla johtuu osittain puhdistuman suurenemisesta.

Metabolia ja biotransformaatio

Takrolimuusi läpikäy voimakkaan, lähinnä CYP3A4-välitteisen maksametabolian. Se metaboloituu voimakkaasti myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Vain yhdellä niistä on todettu olevan takrolimuusin immunosuppressiivista tehoa muistuttava vaikutus *in vitro*. Muiden metaboliittien immunosuppressiivinen teho on heikko tai olematon. Systeemisessä verenkierrössä esiintyy vain yhtä inaktiivista metaboliittia pieninä pitoisuuksina. Metaboliitit eivät siis osallistu takrolimuusin farmakologiseen vaikutukseen.

Eliminaatio

Kun ^{14}C -leimattua takrolimuusia annettiin laskimoon tai suun kautta, valtaosa radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen. Noin 2 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Alle 1 % takrolimuusista erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen ja virtsaan. Tämä viittaa siihen, että takrolimuusi eliminoituu lähes täysin metaboliittien muodossa. Eliminaatio tapahtuu lähinnä sapen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja paviaanilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksisuus kohdistui lähinnä munuaisiin ja haimaan. Rotalla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kanilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta, kun niille annettiin takrolimuusia laskimoon.

Annettaessa takrolimuusia laskimoon nopeana infuusiona/bolusinjektiona annoksella 0,1–1,0 mg/kg todettiin joillakin eläinlajeilla QT-ajan pidentymistä. Näillä annoksilla saavutetut huippupitoisuudet olivat yli 150 ng/ml, mikä on yli 6 kertaa suurempi kuin takrolimuusilla elinsiirroissa todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

Rotalla ja kanilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle merkitsevää toksisuutta. Rottanaaraiden lisääntymistoiminnot (mm. synnytysten onnistuminen) huononivat toksisia annoksia käytettäessä, ja jälkeläisten syntymäpaino, elinkelpoisuus ja kasvu heikkenivät.

Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömääriä ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E572)

Kova liivatekapseli:

0,5 mg kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Sorbitaanilauraatti
Keltainen rautaoksidi (E172)

0,75 mg kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Briljanttisininen FCF (E133)
Shellakka (E904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

1 mg kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Sorbitaanilauraatti
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

2 mg kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punaisen rautaoksidi (E172)

Briljanttisininen FCF (E133)
Shellakka (E 904)
Propyleeniglykoli (E1520)
Kaliumhydroksidi (E525)
Musta rautaoksidi (E172)

5 mg kapseli

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Natriumlauryylisulfaatti
Sorbitaanilauraatti
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n (polyvinyylidikloridin) kanssa. Putket, ruiskut ja muut Adport-kapselien sekoittamiseen ja antoon käytettävät laitteet eivät saa sisältää PVC:tä.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Pussin avaamisen jälkeen: 12 kuukautta. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVdC/Al-läpipainopakkaus, joka on pakattu kuivausainetta sisältävään alumiinipussiin.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ja 100 kovan kapselin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,5 mg: 24877
0,75 mg: 31340
1 mg: 24878
2 mg: 31339

5 mg: 24879

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.01.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.07.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adport, 0,5 mg hårda kapslar
Adport, 0,75 mg hårda kapslar
Adport, 1 mg hårda kapslar
Adport, 2 mg hårda kapslar
Adport, 5 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 46,1 mg laktos (som monohydrat).

En hård kapsel innehåller 0,75 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 69,1 mg laktos (som monohydrat).

En hård kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 45,0 mg laktos (som monohydrat).

En hård kapsel innehåller 2 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 90,0 mg laktos (som monohydrat).

En hård kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En hård kapsel innehåller 225,1 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

0,5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och elfenbensvit hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

0,75 mg hårda kapslar

Ljusgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med 0,75 mg tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

1 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och ljusbrun hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

2 mg hårda kapslar

Mörkgrön, ogenomskinlig hård gelatinkapsel, märkt med 2 mg tryckt med svart färg på överdelen, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 14,5 mm).

5 mg hårda kapslar

Ogenomskinlig, vit och orange hård gelatinkapsel, innehållande vitt till benvitt pulver (längd: 15,8 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos lever-, njur- eller hjärttransplanterade personer.

Behandling av avstötning av allogent transplantat som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med takrolimus kräver att noggrann monitorering genomförs av adekvat kvalificerad och erfaren personal.

Läkemedlet ska endast förskrivas, och förändringar i immunsuppressiv behandling inledas, av läkare med erfarenhet av behandling med immunsuppressiva medel och av vård av patienter som genomgått transplantation.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning är riskabelt. Detta kan leda till transplantatavstötning eller till ökad incidens av biverkningar, inklusive under- eller överimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienterna bör fortsätta underhållsbehandling med en enda beredningsform av takrolimus och därtill hörande daglig doseringsregim. Förändringar i beredningsform eller regim bör endast äga rum under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter byte till någon alternativ beredningsform måste terapeutisk läkemedelsmonitorering och dosanpassning genomföras för att säkerställa bibehållen systemisk exponering för takrolimus.

För att uppnå en mer noggrann dosjustering finns även styrkorna 0,75 mg och 2 mg av Adport tillgängliga.

Allmänna överväganden

De rekommenderade inledande doseringarna som presenteras nedan är endast avsedda som vägledning. Dosering av takrolimus bör primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan angående rekommenderade dalvärden av helblodskoncentrationer). Vid tydliga kliniska tecken på avstötning bör man överväga att ändra den immunsuppressiva regimen.

Takrolimus kan tillföras intravenöst eller oralt. I allmänhet kan doseringen inledas oralt. Vid behov kan kapselinnehållet administreras upplöst i vatten, via nasogastrisk sond.

Takrolimus ges rutinmässigt samtidigt med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Takrolimusdosen kan variera beroende på vilken immunsuppressiv regim som valts.

Administreringsätt

Rekommendationen är att den orala dygnsdosen ges uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas omedelbart efter uttagande från blistret. Patienten ska informeras om att inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas med vätska (helst vatten).

Kapslarna ska i allmänhet ges på fastande mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid, för att uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).

Behandlingens längd

För suppression av transplantatavstötning måste immunsuppressionen bibehållas. Följaktligen kan ingen tidsbegränsning ges angående hur länge den orala behandlingen ska pågå.

Dosrekommendationer – Levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Oral takrolimusbehandling bör inledas med 0,10–0,20 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas cirka 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, bör intravenös behandling med 0,01–0,05 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

En startdos om 0,30 mg/kg/dygn bör administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd omöjliggör oral dosering bör en intravenös startdos om 0,05 mg/kg/dygn administreras som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskar vanligen under tiden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med takrolimus. Förbättring av patientens tillstånd under tiden efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken för takrolimus och kan göra det nödvändigt att anpassa dosen ytterligare.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn

Ökade doser med takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Om tecken på toxicitet noteras (t.ex. uttalade allvarliga biverkningar, se avsnitt 4.8) kan man behöva minska takrolimusdosen.

Vid byte till takrolimus bör behandlingen inledas med den rekommenderade startdosen för primär immunsuppression.

För information angående byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – Njurtransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Oral takrolimusbehandling bör inledas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, bör intravenös behandling om 0,05–0,10 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

En startdos om 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat i två doser (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering bör en intravenös startdos om 0,075–0,100 mg/kg/dygn administreras som kontinuerlig 24-timmars infusion.

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskas oftast under tiden efter transplantationen. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till takrolimusbaserad behandling två gånger dagligen. Förbättring av patientens tillstånd under tiden efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken för takrolimus och kan göra det nödvändigt med ytterligare dosanpassningar.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn

Ökade takrolimusdoser, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera episoder av avstötning. Om tecken på toxicitet noteras (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8) kan takrolimusdosen behöva minskas.

Vid byte till takrolimus bör behandlingen inledas med den rekommenderade orala startdosen för primär immunsuppression.

För information angående byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – Hjärttransplantation

Profylax mot transplantatavstötning – vuxna

Takrolimus kan användas tillsammans med induktion av antikroppar (vilket möjliggör fördröjd insättning av takrolimusbehandling) eller alternativt hos kliniskt stabila patienter utan induktion av antikroppar.

Efter induktion av antikroppar bör oral takrolimusbehandling inledas med en dos om 0,075 mg/kg/dygn, administrerat som två doser per dygn (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör inledas inom 5 dagar efter avslutad kirurgi, så snart patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01–0,02 mg/kg/dygn sättas in som kontinuerlig 24-timmars infusion.

En alternativ strategi har publicerats där oralt takrolimus administrerades inom 12 timmar efter transplantationen. Detta försök var reserverat för patienter utan organdysfunktion (t.ex. njurdysfunktion). I detta fall användes en initial oral takrolimusdos om 2 till 4 mg per dygn, i kombination med mykofenolatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

Profylax mot transplantatavstötning – barn

Takrolimus har använts med eller utan induktion av antikroppar i samband med hjärttransplantation på barn.

Hos patienter utan induktion av antikroppar, om takrolimusbehandlingen sätts in intravenöst, är den rekommenderade startdosen 0,03–0,05 mg/kg/dygn, som kontinuerlig 24-timmars infusion, där målet är att nå en helblodskoncentration av takrolimus på 15–25 ng/ml. Patienterna bör konverteras till oral behandling så snart detta är kliniskt praktiskt. Den första dosen i den orala behandlingen bör vara 0,30 mg/kg/dygn, med början 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter induktion av antikroppar, om takrolimusbehandlingen inleds oralt, är den rekommenderade startdosen 0,10–0,30 mg/kg/dygn, administrerat vid två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Dosanpassning under den postoperativa perioden – vuxna och barn

Takrolimusdoserna minskas oftast under tiden efter transplantationen. Förbättring av patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken av takrolimus och kan nödvändiggöra ytterligare dosanpassningar.

Behandling mot avstötning – vuxna och barn

Ökade takrolimusdoser, tillägg av kortikosteroidbehandling och introduktion av korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för hantering av episoder med avstötning.

Hos vuxna patienter som bytt till takrolimus bör en oral startdos om 0,15 mg/kg/dygn administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Hos barn som bytt till takrolimus bör en oral startdos om 0,20–0,30 mg/kg/dygn administreras, uppdelat på två dostillfällen (t.ex. morgon och kväll).

För information om byte från ciklosporin till takrolimus, se nedan under ”Dosanpassning hos specifika patientgrupper”.

Dosrekommendationer – Behandling mot avstötning, övriga allogena transplantat

Dosrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantationer baseras på begränsade data från prospektiva kliniska prövningar. Hos lungtransplanterade patienter har takrolimus använts med en oral startdos om 0,10–0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter har takrolimus använts med en oral startdos på 0,2 mg/kg/dygn och hos tarmtransplanterade patienter med en oral startdos om 0,3 mg/kg/dygn.

Dosanpassning hos specifika patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosminskning kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla dalvärden för takrolimus inom det rekommenderade målintervall.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken av takrolimus är opåverkad av njurfunktionen krävs ingen dosanpassning. På grund av den nefrotoxiska risken med takrolimus rekommenderas emellertid noggrann monitorering av njurfunktionen (inklusive seriella serumkreatininkoncentrationer, beräkning av kreatininclearance och kontroll av urinutflöde).

Pediatrik population

I allmänhet kräver barn doser som är 1½–2 gånger högre än doserna för vuxna för att nå liknande blodnivåer.

Äldre

Det finns idag inga belägg för att dosen bör anpassas hos äldre patienter.

Byte från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet bör iaktas vid byte från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad behandling (se avsnitt 4.4. och 4.5). Takrolimusbehandling bör sättas in när man beaktat ciklosporinblodkoncentrationerna och patientens kliniska tillstånd. Doseringen bör skjutas upp om ciklosporinnivåerna är förhöjda. I praktiken innebär detta att takrolimusbehandling har satts in 12–24 timmar efter utsättning av ciklosporin. Monitorering av ciklosporinblodnivåer bör fortgå efter bytet eftersom clearance av ciklosporin kan påverkas.

Målkoncentrationer, rekommendationer för dalvärden av helblod

Doseringen bör främst baseras på klinisk bedömning av avstötning och toleransen hos varje enskild patient.

Som ett hjälpmedel för att optimera dosen finns ett flertal immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod, inklusive en halvautomatiserad immunologisk mikropartikelenzymmetod (MEIA). Jämförelser mellan koncentrationer från publicerad litteratur och individuella värden i klinisk praxis bör utvärderas med försiktighet och man bör känna till den

använda mätmetoden. I rådande klinisk praxis monitoreras helblodnivåer med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den postoperativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena för takrolimus bestämmas cirka 12 timmar efter den senaste dosen, alldeles före nästa dos. Frekvensen av kontrollen av blodnivån baseras på det kliniska behovet. Eftersom takrolimus är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan anpassningar i dosregimen syns i blodnivåerna. Dalvärden för blodet bör monitoreras cirka två gånger i veckan under den tidiga postoperativa perioden och sedan med jämna mellanrum under underhållsbehandlingen. Dalvärden för takrolimus i blodet bör också kontrolleras efter dosanpassning, efter förändringar i den immunsuppressiva regimen eller efter samtidig tillförsel av substanser som kan förändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5).

Kliniska analysstudier tyder på att majoriteten av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att beakta patientens kliniska tillstånd vid tolkning av helblodnivåer.

Vid kliniskt bruk har helblodnivåerna i allmänhet varit mellan 5 och 20 ng/ml hos levertransplanterade patienter och mellan 10 och 20 ng/ml hos njur- och hjärttransplanterade patienter i den tidiga postoperativa perioden. Därefter, vid underhållsbehandling, har blodkoncentrationerna i allmänhet varit mellan 5 och 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplanterade patienter.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive oaktsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning har observerats. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive transplantatavstötning, eller andra biverkningar som skulle kunna vara en följd av antingen under- eller överexponering av takrolimus. Patienterna bör fortsätta med en enda beredningsform av takrolimus med motsvarande daglig dosregim. Förändringar i beredning eller regim bör endast ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Under den tidiga postoperativa perioden bör monitorering av följande parametrar genomföras rutinemässigt: blodtryck, EKG, neurologisk och visuell status, fasteblodssockernivå, elektrolyter (särskilt kalium), lever- och njurfunktionsprov, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Om kliniskt relevanta förändringar ses bör anpassning av den immunsuppressiva regimen övervägas.

Substanser med potential för interaktion

När substanser som har en potential att interagera (se avsnitt 4.5) - särskilt starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) eller inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, rifabutin) - kombineras med takrolimus, bör blodnivåerna av takrolimus övervakas för att justera takrolimusdosen på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering.

P-glykoprotein

Försiktighet ska iaktas 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 4.5).

Naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra naturmedel bör undvikas vid användning av takrolimus på grund av risken för interaktioner som leder till minskning av blodets koncentration av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimustoxicitet (se avsnitt 4.5).

Kombinerad tillförsel av ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet iakttas vid tillförsel av takrolimus till patienter som tidigare har givits ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

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

Vissa kombinationer av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan öka risken för dessa effekter (se avsnitt 4.5).

Vaccination

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. Eftersom gastrointestinal perforation är en medicinskt signifikant händelse 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

Vänsterkammarrhypertrofi eller septumhypertrofi, rapporterat som kardiomyopati, har observerats i sällsynta fall. De flesta fallen har varit reversibla och har främst inträffat hos barn med dalvärden för blodkoncentrationer av takrolimus som varit mycket högre än de rekommenderade högsta nivåerna. Andra faktorer som visat sig öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar redan existerande hjärtsjukdom, användning av kortikosteroider, hypertoni, njur- eller leverdysfunktion, infektioner, vätskeansamling och ödem. Följaktligen bör högriskpatienter, särskilt små barn och de som står på avsevärd immunsuppression, monitoreras genom användning av sådana metoder som EKG, pre- och postoperativt (t.ex. initialt vid tre månader och därefter vid 9–12 månader). Om abnormiteter utvecklas bör dosminskning av takrolimus eller ändring av behandlingen 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, bl.a. QT-förlängning i anamnesen eller i släkten, kongestiv hjärtsvikt, 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, elektrolytrubbningar eller ökning av takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Det finns rapporter om att patienter som behandlas med takrolimus utvecklar Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa tillstånd (se avsnitt 4.8). Patienter som bytt till takrolimusbehandling bör inte samtidigt få antilymfocytbehandling. Mycket unga (< 2 år) EBV-VCA-negativa barn har rapporterats ha ökad risk för att utveckla lymfoproliferativa tillstånd. Därför bör man tillförsäkra sig om EBV-VCA serologi innan behandling med takrolimus inleds i denna patientgrupp. Under behandling rekommenderas noggrann kontroll av EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå i månader och är i sig inte indikativt för 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 solkräm med hög skyddsfaktor på grund av den möjliga risken för elakartade hudförändringar.

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

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlats med takrolimus har rapporterats utveckla bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus uppvisar symtom som indikerar PRES, såsom huvudvärk, förändrad mental status, kramper och synrubbingar bör radiologisk undersökning genomföras (t.ex. MRI). Om PRES fastställs rekommenderas adekvat blodtryckskontroll och omedelbar utsättning av systemiskt takrolimus. De flesta patienter blir helt återställda 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 immunosuppression. 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 medel, inklusive takrolimus, 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 immunosuppression och kan leda till allvarliga eller dödliga tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktion eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Ren erythrocyt aplasi

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus.

Hos samtliga patienter rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

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 4.5). 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.

Hjälpämnen

Adport innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras genom leverenzymet CYP3A4. Det finns även belägg för gastrointestinal metabolism genom CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller naturmedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och kan genom detta öka eller minska blodnivåerna av takrolimus. Det rekommenderas därför starkt att blodnivåerna av takrolimus alltid övervakas noggrant, liksom QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar när substanser som har potential att förändra CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att bibehålla liknande takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hämmare av metabolism

Kliniskt sett har följande substanser visat sig öka blodnivåerna av takrolimus:

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

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

In vitro har följande substanser visat sig vara potenta hämmare av takrolimusmetabolism: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen, troleandomycin.

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

Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-medierad metabolism av takrolimus och därigenom öka koncentrationen 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 läkemedel 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 det prokinetiska medlet metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

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 intestinallyt 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 (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inducerare av metabolism

Kliniskt sett har följande substanser visat sig minska blodnivåerna av takrolimus:

Starka interaktioner har observerats med rifampicin, fenytoin eller johannesört (*Hypericum perforatum*), vilket kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats med fenobarbital. Underhållsdoser av kortikosteroider har visat sig minska blodnivåerna av takrolimus.

Höga doser prednisolon eller metylprednisolon, administrerat för behandling av akut avstötning, har potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har potential att minska takrolimuskoncentrationer.

Samtidig administrering av takrolimus och metamizol, som ökar produktionen av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av takrolimus och en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iakttas när metamizol och takrolimus administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

Svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin

Samtidig administrering kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4]. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andra läkemedel

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare. Vid samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att metaboliseras via CYP3A4, kan således metabolismen av dessa läkemedel påverkas.

Halveringstiden för ciklosporin förlängs när takrolimus ges samtidigt.

Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppkomma. Av dessa anledningar rekommenderas inte kombinerad administrering av ciklosporin och takrolimus, och försiktighet bör iakttas vid administrering av takrolimus till patienter som tidigare har använt ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visat sig öka blodnivån av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance av steroidbaserade preventivmedel, vilket leder till ökad hormonexponering, bör särskild försiktighet iakttas när man bestämmer preventivmetod.

Det finns begränsad kunskap om interaktioner mellan takrolimus och statiner. Tillgängliga data tyder på att farmakokinetiken hos statiner till stor del är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurdata har visat att takrolimus eventuellt kan minska clearance och öka halveringstiden av 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.

Övriga interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

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

Förhöjd nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen i samband med takrolimus.

Eftersom behandling med takrolimus kan associeras med hyperkalemi, eller kan öka redan existerande hyperkalemi, bör högt kaliumintag eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas 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.

Immunsuppressiva medel kan påverka svar på vaccination och vaccination under behandling med takrolimus kan vara mindre effektiv. Användning av levande vacciner bör undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Humandata visar att takrolimus kan passera genom placenta. Begränsade data från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadlig påverkan på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall av spontan abort har dock rapporterats. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behandlingsbehovet 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 (särskilt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (före vecka 37) liksom för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, vilken emellertid normaliseras spontant.

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

Amning

Humandata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas, bör kvinnor inte amma under tiden de får takrolimus.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Takrolimus kan ge synrubbingar och neurologiska störningar. Dessa effekter kan förstärkas om takrolimus ges i samband med alkohol.

4.8 Biverkningar

Den biverkningsprofil som associeras med immunsuppressiva läkemedel är ofta svår att fastställa på grund av den underliggande sjukdomen och samtidig användning av flera olika läkemedel.

Många av läkemedelsbiverkningarna som nämns nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering verkar vara associerad med lägre incidens av läkemedelsbiverkningar jämfört med intravenös användning.

Lista över biverkningar

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: 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).

Infektioner och infestationer

Liksom är välkänt från andra potenta immunsuppressiva medel, har patienter som använder takrolimus ofta en ökad infektionsrisk (virus, bakterier, svamp, protozoer). Förloppet hos redan existerande infektioner kan förvärras. Både generella och lokala infektioner kan uppkomma.

Fall av CMV-infektion, BK-virusassocierad nefropati, liksom fall av JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive takrolimus.

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

Patienter som får behandling med immunsuppressiva medel har ökad risk för att utveckla maligniteter. Benigna såväl som maligna neoplasier inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa tillstånd och hudmaligniteter har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet:

Vanliga: anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormalt prov på röda blodkroppar
Mindre vanliga: koagulopatier, onormala prov på koagulation och blödning, pancytopeni, neutropeni
Sällsynta: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypo-protrombinemi, trombotisk mikroangiopati
Ingen känd frekvens: ren erythrocyt aplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet:

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

Endokrina systemet:

Sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition:

Mycket vanliga: hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi
Vanliga: hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokalemi, hypokalcemi, hyponatremi, vätskeansamling, hyperurikemi, minskad aptit, metabolisk acidosis, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, andra onormala elektrolyter
Mindre vanliga: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatemi, hypoglykemi

Psykiska störningar:

Mycket vanliga: sömnlöshet
Vanliga: ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, håglöshet, humörförändringar och -svängningar, mardrömmar, hallucinationer, psykiska problem
Mindre vanliga: psykotiska störningar

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: tremor, huvudvärk
Vanliga: kramper, förändrat medvetande, parestesi och dysestesi, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, störningar i nervsystemet
Mindre vanliga: koma, blödningar i centrala nervsystemet och cerebrovasculära händelser, förflamning och pares, encefalopati, tal- och språksvårigheter, amnesi
Sällsynta: hypertoni
Mycket sällsynta: myasteni

Ögon

Vanliga:	dimsyn, fotofobi, ögonproblem
Mindre vanliga:	grå starr
Sällsynta:	blindhet
Ingen känd frekvens:	optisk neuropati

Öron och balansorgan:

Vanliga:	tinnitus
Mindre vanliga:	hypoakusi
Sällsynta:	neurosensorisk dövhet
Mycket sällsynta:	nedsatt hörsel

Hjärtat:

Vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
Mindre vanliga:	ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopier, ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning
Sällsynta:	perikardiell effusion
Mycket sällsynta:	<i>Torsades de Pointes</i>

Blodkärl:

Mycket vanliga:	hypertoni
Vanliga:	blödning, tromboemboliska och ischemiska händelser, perifera kärlproblem, hypotensiva kärlproblem
Mindre vanliga:	infarkt, djup ventrombos i arm eller ben, chock

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga:	dyspné, parenkymala lungproblem, pleuraeffusion, faryngit, hosta, nästäppa och inflammationer
Mindre vanliga:	andnöd, problem i andningsvägarna, astma
Sällsynta:	akut svår andningsinsufficiens (ARDS)

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga:	diarré, illamående
Vanliga:	inflammatoriska tillstånd i magtarmkanalen, blödning och perforering i magtarmkanalen, blödning i magtarmkanalen, stomatit och sår, ascites, kräkningar, smärta i magtarmkanalen och buken, dyspeptiska tecken och symtom, förstoppning, flatulens, uppblåsthet och utspänd buk, lös avföring, tecken och symtom i magtarmkanalen
Mindre vanliga:	paralytisk ileus, akut och kronisk pankreatit, gastroesofageal refluxsjukdom, nedsatt tömning av magsäcken
Sällsynta:	subileus, pankreatiska pseudocyster

Lever och gallvägar:

Vanliga:	kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, kolangit
Sällsynta:	leverartärtrombos, venocclusiv leversjukdom
Mycket sällsynta:	leversvikt, gallvägsstenos

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga:	pruritus, hudutslag, alopeci, akne, ökad svettning
Mindre vanliga:	dermatit, ljuskänslighet
Sällsynta:	toxisk epidermal nekrolis (Lyells syndrom)
Mycket sällsynta:	Stevens Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga:	artralgi, muskelpasmer, smärta i armar och ben, ryggsmärta
----------	--

Mindre vanliga: ledproblem
Sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar:

Mycket vanliga: nedsatt njurfunktion
Vanliga: njursvikt, akut njursvikt, oliguri, renal tubulär nekros, toxisk nefropati, onormal urinerings, hemolytiskt uremiskt syndrom
Mindre vanliga: anuri, hemolytiskt-uremiskt syndrom
Mycket sällsynta: nefropati, blödande cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: dysmenorré och uterin blödning

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet, feber, ödem, smärta och obehag, rubbad uppfattning om kroppstemperaturen
Mindre vanliga: multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, dålig temperaturtolerans, tryck över bröstet, ryckningar, sjukdomskänsla
Sällsynta: törst, fall, känsla av trånga luftvägar, sår
Mycket sällsynta: ökad fettvävnad
Ingen känd frekvens: febril neutropeni

Undersökningar:

Vanlig: avvikande leverenzymerna och leverfunktion, ökade alkaliska fosfataserna i blodet, viktökning
Mindre vanlig: ökat blodamylas, avvikande EKG, avvikande hjärtfrekvens och puls, viktnedgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
Mycket sällsynt: avvikande ekokardiogram, QT-förlängning i elektrokardiogram

Skada, förgiftning och behandlingskomplikationer:

Vanliga: primär transplantatdysfunktion

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat utbyte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning har observerats. Ett antal associerade fall av transplantatavstötning har rapporterats (frekvensen kan inte uppskattas från tillgängliga data).

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Flera fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkningar, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt S-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering ska gängse understödande åtgärder vidtas 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 enstaka fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan ventrikelsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (såsom medicinskt kol) vara av värde, om detta genomförs kort tid efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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

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

Takrolimus hämmar särskilt 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 publicerade data för övriga primära organtransplantationer

Takrolimus har utvecklats till en accepterad behandling som primärt immunosuppressivt läkemedel efter pankreas-, lung- och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunosuppressivt 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. Effektergebnaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

I en interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus sattes in 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 (Treede et al., 3rd CIC San Diego, US, 2004; Abstract 22).

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus sattes in 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 avstötningfrekvensen 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 sattes in som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn, med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporin-gruppen. Frånvaron av akuta avstöttningsreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %) (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 omfattande 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades dessa 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- (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 (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Efter oral administrering av takrolimus-kapslar nås maximal blodkoncentration (C_{max}) på ca 1–3 timmar. Hos vissa patienter verkar takrolimus absorberas kontinuerligt under en längre period med relativt flack absorptionsprofil. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20–25 %.

Efter oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till levertransplanterade patienter nåddes steady-state koncentrationer av takrolimus inom 3 dagar för majoriteten av patienterna.

Hos friska vuxna har Adport 0,5 mg, 1 mg och 5 mg hårda kapslar visat sig vara bioekvivalenta vid administrering av ekvivalent dos.

Både hastighet och absorptionsgrad för takrolimus är störst under tillstånd med fasta. Närvaro av föda minskar både hastighet och absorptionsgrad av takrolimus, effekten är mest uttalad efter måltid med högt fettinnehåll. Effekten av måltid med mycket kolhydrater är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplanterade patienter minskades den orala biotillgängligheten av takrolimus när medlet administrerades efter en måltid med måttligt fettinnehåll (34 % av kalorierna). Minskningar i AUC (27 %) och C_{\max} (50 %) och ökning till t_{\max} (173 %) i helblod var tydliga.

I en studie på stabila njurtransplanterade patienter som administrerats takrolimus omedelbart efter en standardmässig kontinental frukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad. Minskningar i AUC (2 till 12 %) och C_{\max} (15 till 38 %) och en ökning till t_{\max} (38 till 80 %) i helblod var tydlig.

Gallflödet påverkar inte absorptionen av takrolimus.

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

Bldkoncentrationen av takrolimus kan beskrivas som 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 i kroppen. Distributionsvolymen vid steady-state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1 300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Takrolimus är en substans med lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknat från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärtransplanterade patienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Barn som genomgått levertransplantation har en ungefär dubbelt så hög totalclearance som vuxna levertransplanterade patienter. Faktorer som låga hematokrit- och proteinnivåer, vilka resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance värden som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är den genomsnittliga halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation var genomsnittet 11,7 timmar respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplanterade patienter. Ökad clearance hastighet bidrar till den kortare halveringstiden som observerats hos transplanterade patienter.

Metabolism och biotransformation

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning huvudsakligen genom levermetabolism medierad av CYP3A4. Takrolimus metaboliseras också i betydande omfattning 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 radioaktiviteten 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.

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 intravenöst som en snabb infusion/bolusinjektion med en dos på 0,1–1,0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras hos några djurarter. De högsta koncentrationerna i blod med dessa doser var över 150 ng/ml, vilket är mer än 6 gånger högre än de genomsnittliga högsta koncentrationerna som observerats med takrolimus vid 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 viktökning.

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 (E464)

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E572)

Hård gelatinkapsel

0,5 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Sorbitanlaurat

Gul järnoxid (E172)

0,75 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Briljantblått FCF (E133)

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Kaliumhydroxid (E525)

Svart järnoxid (E172)

1 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Sorbitanlaurat

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

2 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Briljantblått FCF (E133)

Shellack (E904)

Propylenglykol (E1520)

Kaliumhydroxid (E525)

Svart järnoxid (E172)

5 mg kapsel

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Sorbitanlaurat

Röd järnoxid (E172)

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 Adport – kapslar får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet av påsen: 12 månader. Förvaras vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/Aluminium-blister med torkmedel i aluminiumpåse.

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 24877
0,75 mg: 31340
1 mg: 24878
2 mg: 31339
5 mg: 24879

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.01.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.07.2022