

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prograf 0,5 mg kapseli, kova  
Prograf 1 mg kapseli, kova  
Prograf 5 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Prograf 0,5 mg kova kapseli  
Jokainen kapseli sisältää 0,5 mg takrolimuusia (monohydraattina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 62,85 mg laktoosimonohydraattia.  
Jokainen kapseli sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg).  
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäämiä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Prograf 1 mg kova kapseli  
Jokainen kapseli sisältää 1 mg takrolimuusia (monohydraattina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 61,35 mg laktoosimonohydraattia.  
Jokainen kapseli sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg).  
Kapselin merkinnöissä käytetty painomuste sisältää jäänteitä soijalesitiinistä (0,48 % koko painomusteen koostumuksesta).

Prograf 5 mg kova kapseli  
Jokainen kapseli sisältää 5 mg takrolimuusia (monohydraattina).  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 123,60 mg laktoosimonohydraattia.  
Jokainen kapseli sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

*Prograf 0,5 mg kova kapseli*  
Kapseli, kova  
Läpinäkymätön, kellertävä kova liivatekapseli, johon on painettu punaisella merkintä ”0.5 mg” ja ”[f]607”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

*Prograf 1 mg kova kapseli*  
Kapseli, kova  
Läpinäkymätön, valkoinen kova liivatekapseli, johon on painettu punaisella merkintä ”1 mg” ja ”[f]617”. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

*Prograf 5 mg kova kapseli*  
Kapseli, kova  
Läpinäkymätön, harmahtavan punainen kova liivatekapseli, johon on painettu valkoisella merkintä ”5 mg” ja [f]657. Kapselit sisältävät valkoista jauhetta.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Siirteen hyljinnän ehkäisy allogeenisen maksa-, munuais- tai sydänsiirteen saaneilla potilailla.

Muille immunosuppressiivisille lääkevalmisteille vastustuskykyisen siirteen hyljinnän hoito.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Prograf-hoito vaatii huolellista, asianmukaisen pätevyyden ja tarvittavan laitteiston omaavan henkilökunnan valvontaa. Tätä lääkevalmistetta saa määrätä ja immunosuppressiivista hoitoa muuttaa ainoastaan lääkäri, jolla on kokemusta immunosuppressiivisesta lääkityksestä ja elinsiirtopotilaiden hoidosta.

Välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtaminen keskenään epähuomiossa, tahattomasti tai ilman valvontaa ei ole turvallista. Se voi johtaa systeemisen takrolimuusialtistuksen kliinisesti merkittäviin muutoksiin ja niistä aiheutuvaan siirteen hyljintään tai haittavaikutusten ilmaantuvuuden lisääntymiseen, esim. liialliseen tai liian vähäiseen immunosuppressioon. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusilääkemuotoa ja sen mukaista vuorokausiannostusta. Lääkemuodon ja annostuksen muutokset tulee tehdä ainoastaan elinsiirtoihin erikoistuneen lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos lääke­muotoa vaihdetaan, potilaan lääke­vastetta on seurattava ja annosta säädettävä systeemisen takrolimuusialtistuksen ylläpitämisen varmistamiseksi.

### Yleisohjeet

Alla esitetyt aloitusannossuositukset ovat vain ohjeellisia. Prograf-annostuksen tulee perustua ensisijaisesti potilaskohtaiseen hyljinnän ja siedettävyyden kliiniseen arviointiin, jonka tukena käytetään veren lääke­pitoisuuksien seurantaa (tavoitteelliset kokoveren jäännöspitoisuuksisuositukset on annettu alla). Jos kliinisiä hyljinnän merkkejä ilmenee, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista tulee harkita.

Prograf voidaan antaa laskimoon tai suun kautta (oraalisesti). Yleensä annostuksen voi aloittaa oraalisesti, tarvittaessa kapselin sisältö voidaan antaa veteen sekoitettuna nenä-mahaletkun avulla. Prograf annetaan yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa postoperatiivisen vaiheen alussa. Prograf-annos saattaa vaihdella valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaisesti.

### Annostus

#### Annossuositukset – Maksansiirto

##### Siirteen hyljinnän ehkäisy - aikuiset

Oraalinen Prograf aloitusannos on 0,10–0,20 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen antaminen aloitetaan noin 12 tuntia leikkauksen päättymisen jälkeen. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

##### Siirteen hyljinnän ehkäisy - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääkettä annetaan laskimoon 0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

##### Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Elinsiirtoleikkauksen jälkeen Prograf-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito ja käyttää Prografia monoterapiana. Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

##### Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia Prograf-annoksia, lisänä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8), Prograf-

annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä Prograf-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta Prograf-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

### **Annossuosituksat – Munuaisensiirto**

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - aikuiset

Oraalinen Prograf aloitusannos on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Lääkkeen antaminen aloitetaan 24 tunnin kuluessa leikkauksen päättymisestä. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,05–0,10 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - lapset

Oraalinen aloitusannos on 0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Jos potilaan tila ei salli oraalista annostelua, lääke annetaan laskimoon 0,075–0,100 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona.

#### Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen Prograf-annoksia yleensä pienennetään. Joissakin tapauksissa on mahdollista lopettaa muu samanaikainen immunosuppressiivinen hoito, johtaen Prografiin perustuvaan kaksoislääkitykseen.

Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

#### Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia Prograf-annoksia, lisänä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita. Jos havaitaan merkkejä toksisuudesta (esim. haittavaikutuksien voimistumista - ks. kohta 4.8), Prograf-annosta saatetaan joutua pienentämään.

Siirryttäessä Prograf-hoitoon, hoito tulee aloittaa primaariseen immunosuppressioon suositellulla oraalisella aloitusannoksella.

Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta Prograf-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

### **Annossuosituksat – Sydämensiirto**

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - aikuiset

Prograf-valmistetta voidaan käyttää vasta-ainevalmisteen kanssa, jolloin Prograf-hoito voidaan aloittaa myöhemmin. Potilaille, joiden kliininen tila on vakaa, Prograf-valmistetta voidaan antaa ilman vasta-aineita.

Vasta-ainevalmisteiden annon jälkeen aloitetaan oraalinen Prograf-hoito; aloitusannos on 0,075 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla). Lääkkeen annostelu aloitetaan 5 päivän kuluessa kirurgiasta heti, kun potilaan kliininen tila on vakiintunut. Jos potilaan tila ei salli oraalista annostusta, lääke annetaan laskimoon 0,01–0,02 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Vaihtoehtoisesti on annettu takrolimuusia oraalisesti 12 tunnin ajan siirtoleikkauksen jälkeen. Tätä hoitotapaa sovellettiin potilaisiin, joilla ei ollut elimellistä toimintahäiriötä (esim. munuaisten toimintahäiriötä). Tällöin takrolimuusin oraalinen aloitusannos 2–4 mg/vrk yhdistettiin mykofenolaattimofetiiliin ja kortikosteroideihin tai sirolimuusiin ja kortikosteroideihin.

#### Siirteen hyljinnän ehkäisy - lapset

Prografia on käytetty sekä vasta-ainevalmisteiden kanssa että niitä ilman sydämensiirron saaneilla lapsipotilailla.

Jos vasta-ainevalmisteita ei ole annettu, Prograf-hoito aloitetaan suonensisäisellä annostuksella; suositeltu annos on 0,03–0,05 mg/kg/vrk jatkuvana 24 tunnin infuusiona. Kokoveren takrolimuusipitoisuuden tavoitearvo on 15–25 ng/ml. Oraalinen hoito aloitetaan heti kun se on

kliinisesti mahdollista. Oraalisen hoidon ensimmäinen annos on 0,30 mg/kg/vrk, ja se annetaan 8–12 tuntia suonensisäisen hoidon lopettamisen jälkeen.  
Jos vasta-ainevalmisteita on annettu ja Prograf-hoito aloitetaan suun kautta, suositeltu aloitusannos on 0,10–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamulla ja illalla).

#### Annoksen muuttaminen siirtoleikkauksen jälkeen – aikuiset ja lapset

Siirtoleikkauksen jälkeen Prograf-annoksia yleensä pienennetään.  
Potilaan tilan kohentuminen elinsiirtoleikkauksen jälkeen saattaa muuttaa takrolimuusin farmakokinetiikkaa ja vaatia uusia annosmuutoksia.

#### Hyljintäepisodien hoito – lapset ja aikuiset

Hyljintäepisodien hoidossa on käytetty tavallista suurempia Prograf-annoksia, lisänä kortikosteroidihoitoa sekä lyhytkestoisia kuureja monoklonaalisia/polyklonaalisia vasta-aineita.  
Siirryttäessä Prograf-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos aikuisilla on 0,15 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin).  
Siirryttäessä Prograf-hoitoon, oraalisen hoidon aloitusannos lapsilla on 0,20–0,30 mg/kg/vrk, kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin).  
Lisätietoa siklosporiinihoidon vaihtamisesta Prograf-hoitoon on kohdassa ”Annosmuutokset erityispotilasryhmissä”.

#### **Annossuositukset – hyljintäepisodien hoito, muut allograftit**

Keuhko-, haima- ja ohutsuolisiirrepotilaiden annossuositukset perustuvat kliinisistä prospektiivisistä tutkimuksista saatuihin vähäisiin tietoihin. Prograf-valmistetta on käytetty keuhkosiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,10–0,15 mg/kg/vrk, haimasiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,2 mg/kg/vrk ja ohutsuolisiirrepotilailla oraalisen aloitusannoksen ollessa 0,3 mg/kg/vrk.

#### **Annosmuutokset erityispotilasryhmissä**

##### Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen pienentäminen saattaa olla aiheellista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla veren vähimmäispitoisuuksien pitämiseksi suositelluissa viiterajoissa.

##### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Koska munuaisten toiminta ei vaikuta takrolimuusin farmakokinetiikkaan, annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen. Takrolimuusin mahdollisen nefrotoksisuuden vuoksi suositellaan kuitenkin munuaistoiminnan huolellista seurantaa (mukaan lukien toistuvat seerumin kreatiniinipitoisuuksien mittaukset, kreatiniinipuhdistuman määrittäminen ja virtsanerityksen seuraaminen).

##### Pediatriset potilaat

Samanarvoisten veripitoisuuksien saavuttamiseksi lapsipotilaiden annosten on yleensä oltava 1½–2 kertaa suurempia kuin aikuisten.

##### Iäkkäät

Tällä hetkellä ei ole näyttöä siitä, että iäkkäiden annostusta olisi muutettava.

##### Siirtyminen pois siklosporiinihoidosta

Varovaisuutta on noudatettava, kun potilas siirretään siklosporiinipohjaisesta hoidosta Prografiin perustuvaan hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Prograf-hoito tulee aloittaa huomioimalla veren siklosporiinipitoisuudet ja potilaan kliininen tila. Lääkkeen aloittamista tulee siirtää, jos siklosporiinipitoisuudet ovat korkeita. Käytännössä Prograf-hoito on aloitettu 12–24 tunnin kuluttua siklosporiinihoidon lopettamisesta. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta on jatkettava hoidon vaihtamisvaiheen jälkeen, koska siklosporiinin puhdistuma saattaa muuttua.

##### Kokoveren vähimmäispitoisuuksien tavoitesuositukset

Annostuksen tulee pääasiallisesti perustua hyljinnän kliiniseen arvioon ja kunkin potilaan yksilölliseen lääkkeen sietokykyyn.

Annostuksen optimoimiseksi takrolimuusin pitoisuuksien määrittämiseen kokoveressä on saatavilla

useita immuunimääritysmenetelmiä. Näihin kuuluu myös puoliautomaattinen mikropartikkelientsyymi-immuunimääritys (MEIA). Julkaistuissa artikkeleissa esitettyjen pitoisuuksien vertailu potilaista kliinisesti todettuihin yksilöllisiin pitoisuuksiin tulee tehdä varovaisuutta noudattaen ja käytössä olleet määritysmenetelmät tuntien. Tämänhetkissä kliinisessä käytännössä kokoveren pitoisuuksia seurataan immuunimääritysmenetelmillä.

Veren takrolimuusin vähimmäispitoisuuksia tulee tarkkailla elimensiirron jälkeisessä vaiheessa. Oraalisen annostelun aikana jäännöspitoisuudet tulee mitata noin 12 tuntia annoksen jälkeen, juuri ennen seuraavaa annosta. Veripitoisuuden seurantatiheyden on perustuttava kliinisiin tarpeisiin. Koska Prograf-lääkkeen puhdistuma on alhainen, annosmuutokset saattavat näkyä pitoisuuksissa vasta useiden päivien kuluttua. Veren jäännöspitoisuuksia tulee seurata suunnilleen kahdesti viikossa varhaisessa siirronjälkeisessä vaiheessa ja jaksottaisesti ylläpito-hoidon aikana. Veren takrolimuusivähimmäispitoisuuksia tulee seurata myös annoksen tai immunosuppressiivisen lääkityksen muutoksen jälkeen tai annettaessa samanaikaisesti aineita, jotka saattavat muuttaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että suurinta osaa potilaista voidaan hoitaa menestyksellisesti, mikäli veren takrolimuusin vähimmäispitoisuudet ovat alle 20 ng/ml. Potilaan kliininen tila on otettava huomioon tulkittaessa kokoveren lääkepitoisuuksia.

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

### **Antotapa**

Oraalinen vuorokausiannos suositellaan annettavaksi kahteen osa-annokseen jaettuna (esim. aamuisin ja iltaisin). Kapselit on nautittava välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen. Potilasta on neuvottava olemaan nielemättä kuivausainetta. Kapselit tulee niellä nesteeseen (mieluiten veden) kanssa.

Kapselit tulee yleensä antaa tyhjään vatsaan tai viimeistään tunti ennen aterialta tai 2–3 tuntia aterian jälkeen, maksimaalisen imeytymisen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2).

### **Hoidon kesto**

Immunosuppression on oltava jatkuvaa siirteen hylkimisen estämiseksi, eikä oraalisen lääkityksen kestoa täten voida rajata.

## **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 takrolimuusialtistuksesta johtuvia haittavaikutuksia. Potilaille tulee käyttää johdonmukaisesti samaa takrolimuusimuotoa 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, paastoglukoosiarvot, elektrolyytit (etenkin kalium), maksan- ja munuaisten toimintakokeet, veri- ja koagulaatioarvot ja plasman proteiini. Jos kliinisesti merkitseviä muutoksia havaitaan, immunosuppressiivisen lääkityksen muuttamista on harkittava.

### Aineet, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia

Käytettäessä samanaikaisesti takrolimuusin kanssa aineita, jotka voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5) – etenkin voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (kuten telapreviiri, bosepreviiri, ritonaviiri, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini tai klaritromysiini) tai CYP3A4:n induktoreja

(kuten rifampisiini, rifabutiini) – tulee veren takrolimuusipitoisuuksia seurata, jotta takrolimuusiannosta voidaan tarvittaessa säätää ja takrolimuusipitoisuus pitää samana.

Veren takrolimuusipitoisuuden laskuun ja heikentyneeseen kliiniseen tehoon johtavan tai veren takrolimuusipitoisuuden nousuun ja takrolimuusitoksisuuden riskiin johtavan interaktioriskin vuoksi mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) tai muita rohdoksia sisältävien tai muiden rohdosvalmisteiden käyttöä tulee välttää Prograf-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä tulee välttää ja varovaisuutta noudattaa annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

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

Takrolimuusin ja tiettyjen munuaistoksisten 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.

#### Maha-suolikanavan häiriöt

Maha-suolikanavan perforaatiota on todettu takrolimuusia saaneilla potilailla. Koska maha-suolikanavan perforaatio on lääketieteellisesti merkittävä ja saattaa johtaa henkeä uhkaavaan tai vakavaan tilaan, riittäviä hoitotoimenpiteitä tulee harkita 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

Kammion ja septumin hypertrofiaa, joita on raportoitu sydänlihassairauksina, on todettu harvoissa tapauksissa. Useimmat näistä ovat olleet palautuvia ja niitä on esiintynyt ensisijaisesti lapsilla, joilla takrolimuusin vähimmäispitoisuudet veressä ovat olleet paljon suositeltuja maksimipitoisuuksia suurempia. Muita tekijöitä, joiden on havaittu suurentavan näiden kliinisten tilojen vaaraa, ovat esim. ennen hoitoa todettu sydänsairaus, kortikosteroidin käyttö, verenpainetauti, munuaisten tai maksan toimintahäiriö, infektiot, nestekuormitus ja edeema. Niinpä suuren riskin potilaita, erikoisesti nuoria lapsia ja voimakkaasti immunosuprimoituja potilaita, tulee tarkkailla esimerkiksi kaikukuvauksen ja EKG:n avulla ennen elinsiirtoa ja sen jälkeen (esim. alkuun kolmen kuukauden välein, sitten joka 9.–12. kuukausi). Mikäli normaalista poikkeavaa kehitystä, on harkittava Prograf-annoksen pienentämistä tai hoidon vaihtamista toiseen immunosuppressiiviseen lääkeaineeseen. Takrolimuusi saattaa pidentää QT-väliä ja saattaa 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 ja elektrolyyttihäiriöitä. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on todettu tai epäilty synnynnäinen pitkä QT-syndrooma tai hankittu pidentynyt 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

Prograf-valmistetta saaville potilaille on raportoitu kehittyvän Epstein-Barrin virukseen (EBV) liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaille, jotka on siirretty Prograf-hoitoon, ei pidä antaa samanaikaisesti antilymfosyyttihoitoa. Hyvin nuorilla (< 2 vuotta), EBV-VCAseronegatiivisilla potilailla on ilmoitettu olevan suurentunut riski lymfoproliferatiivisten häiriöiden kehittymiselle. Sen vuoksi tässä potilasryhmässä EBV-VCA-serologia tulee varmistaa ennen kuin Prograf-hoito aloitetaan. Hoidon aikana suositellaan huolellista seuranta. EBV-PCR-tutkimuksen avulla. EBV-PCR-tulos saattaa pysyä positiivisena kuukausia eikä sinänsä viittaa lymfoproliferatiiviseen sairauteen tai 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 enkefalopatiasyndrooma (PRES)

Takrolimuusilla hoidetuilla potilailla on todettu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiasyndroomaa (PRES). Jos takrolimuusia käyttävillä potilailla esiintyy PRES:iin viittaavia oireita, kuten päänsärkyä, mielentilan muutoksia, kouristuksia ja näköhäiriöitä, heille tulisi tehdä radiologinen tutkimus (esim. magneettikuvaus). Jos PRES diagnosoidaan, suositellaan verenpaineen ja kouristusten asianmukaista hoitoa sekä systeemisen takrolimuusin käytön välitöntä lopettamista. Useimmat potilaat toipuvat täydellisesti asianmukaisten toimenpiteiden 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 vaihtoehtoja immunosuppressiota. Potilaita pitää neuvota 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 lääkkeellä, Prograf mukaan lukien, on suurentunut vaara sairastua infektioihin, mukaan lukien opportunisti-infektiot (bakteeri-, sieni-, virus- ja alkueläininfektiot), kuten BK-virusinfektioon liittyvä nefropatia ja JC- virusinfektioon liittyvä etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (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, jotka lääkäreiden tulee huomioida erotusdiagnostiikassa 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

Puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu takrolimuusihoitoa saaneilla potilailla. Kaikilla potilailla oli PRCA:han liittyviä riskitekijöitä, kuten parvovirus B19 -tartunta, perussairaus tai PRCA:han liittyvä samanaikainen lääkitys.

#### Apuaineet

Koska Prograf sisältää laktoosia, erityistä varovaisuutta on noudatettava harvinaista perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia, saamelaisilla esiintyvää laktaasinpuutosta tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden hoidossa.

Prograf 0,5 mg ja 1 mg kapseleiden merkitsemisessä käytetty painomuste sisältää soijalesitiiniä.

Pähkinälle tai soijalle yliherkkien potilaiden kohdalla yliherkkyyseriski ja sen vakavuus tulee suhteuttaa Prografin käytöstä saatavaan hyötyyn.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Metaboliset yhteisvaikutukset

Elimistössä esiintyvä takrolimuusi metaboloituu maksan CYP3A4:n välityksellä. Näyttöä on myös gastrointestinaalisesta metaboliasta, joka tapahtuu suoliston seinämässä olevan CYP3A4:n välityksellä. Sellaisten lääkevalmisteiden tai rohdosten, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4-isoentsyymiä, samanaikainen käyttö saattaa vaikuttaa takrolimuusin metaboliaan ja täten suurentaa tai pienentää takrolimuusin pitoisuutta veressä.

Jos CYP3A4:n metaboliaa mahdollisesti muuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, on erittäin suositeltavaa seurata tarkasti takrolimuusin pitoisuutta veressä samoin kuin QT-ajan pidentymistä (EKG:n avulla), munuaisten toimintaa ja muita sivuvaikutuksia ja keskeyttää valmisteen käyttö tai säättää sen annosta siten että takrolimuusialtistus säilyy muuttumattomana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Metabolian estäjät

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu lisäävän veren takrolimuusi pitoisuuksia :

Voimakkaita yhteisvaikutuksia on havaittu sienilääkkeiden, kuten ketokonatsolin, flukonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin ja isavuonatsolin, makrolidiantibiootti erytromysiinin, HIV-proteaaasi-inhibiittorien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri), HCV-proteaaasi-inhibiittorien (esim. telapreviiri, bosepreviiri sekä ombitasviiri ja paritapreviiri yhdessä ritonaviirin kanssa kun samanaikaisesti käytetään tai ei käytetä dasabuviiria) tai sytomegalovirusinfektion ehkäisyyn käytettävä letermoviiri, farmakokineettisen tehosteen kobisistaatin ja tyrosiinikinaasin inhibiittorien nilotinibin ja imatinibin, kanssa. Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia takrolimuusiannoksen pienentämistä melkein kaikilla potilailla. Lievempiä yhteisvaikutuksia on todettu klotrimatsolin, klaritromysiinin, josamysiinin, nifedipiinin, nikardipiinin, diltiatseemin, verapamiilin, amiodaronin, danatsolin, etinyyliestradiolin, omepratsolin, nefatsodonin ja *Schisandra sphenanthera* -uutteita sisältävien (kiinalaisten) rohdosten kanssa.

*In vitro* -tutkimusten perusteella seuraavat lääkeaineet saattavat estää takrolimuusin metaboliaa: bromokriptiini, kortisoni, dapsoni, ergotamiini, gestodeeni, lidokaiini, mefenytioini, mikonatsoli, midatsolaami, nilvadipiini, noretisteroni, kinidiini, tamoksifeeni, troleandomysiini. Greippimehun on raportoitu suurentavan veren takrolimuusipitoisuuksia, ja sen nauttimista tulisi tämän vuoksi välttää.

Lansopratsoli ja siklosporiini saattavat estää takrolimuusin CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja siten nostaa kokoveren takrolimuusipitoisuuksia.

#### Muut yhteisvaikutukset, jotka mahdollisesti johtavat kohonneisiin veren takrolimuusipitoisuuksiin

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

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

#### Metaboliainduktoirit

Seuraavien aineiden on kliinisesti todettu vähentävän veren takrolimuusipitoisuuksia:

Rifampisiinin, fenytoiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) kanssa on havaittu voimakkaita yhteisvaikutuksia, jotka voivat vaatia takrolimuusiannoksen suurentamista melkein kaikilla potilailla. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia on todettu myös fenobarbitaalin kanssa.

Kortikosteroidien ylläpitoannosten on todettu voivan pienentää takrolimuusin pitoisuuksia veressä.

Akuutin hyljinnän hoitoon annetut suuret prednisoloni- ja metyyliiprednisoloniannokset voivat sekä suurentaa että pienentää veren takrolimuusipitoisuuksia.

Karbamatsepiini, metamiisoli ja isoniatsidi saattavat alentaa takrolimuusipitoisuuksia.

#### Takrolimuusin vaikutus muiden lääkevalmisteiden metaboliaan

Takrolimuusi on tunnettu CYP3A4:n estäjä, ja siksi samanaikainen takrolimuusin antaminen voi vaikuttaa sellaisten lääkevalmisteiden metaboliaan, joiden tiedetään metaboloituvan CYP3A4:n välityksellä.

Siklosporiinin puoliintumisaika pidentyy, kun takrolimuusia annetaan samanaikaisesti. Lisäksi voi esiintyä synergistisiä/additiivisia nefrotoksisia vaikutuksia. Näistä syistä siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä ei suositella, ja varovaisuutta on noudatettava annettaessa takrolimuusia potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet siklosporiinia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Takrolimuusin on osoitettu suurentavan veren fenytoiinipitoisuutta.



Koska takrolimuusi saattaa alentaa steroidipohjaisten raskaudenehkäisyvalmisteiden puhdistumaa, lisäksi siten hormoniaalistusta, erityistä varovaisuutta on noudatettava päätettäessä raskaudenehkäisymenetelmistä.

Takrolimuusin ja statiinien interaktioista on vähän tietoja. Olemassa olevan tiedon perusteella takrolimuusin samanaikainen käyttö näyttäisi vaikuttavan vain vähän statiinien farmakokinetiikkaan. Eläintutkimusten perusteella takrolimuusi voi 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, joista on aiheutunut kliinisesti haitallisia vaikutuksia

Takrolimuusin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan nefrotoksisia tai neurotoksisia vaikutuksia (esim. aminoglykosidit, gyraasin estäjät, vankomyysiini, sulfametoksatsoli-trimetopriimi, ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, gansikloviiri tai asikloviiri) saattaa lisätä ko. toksisuutta.

Nefrotoksisuuden lisääntymistä on havaittu käytettäessä amfoterisiini B:tä tai ibuprofeenia samanaikaisesti takrolimuusin kanssa.

Koska takrolimuusihoitoon saattaa liittyä hyperkalemiaa tai aikaisempi hyperkalemia saattaa voimistua, kaliumin runsasta käyttöä tai kaliumia säästäviä diureetteja (esim. amiloridi, triamtereeni ja spironolaktoni) on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Immunosuppressiolääkkeillä voi olla vaikutus rokotevasteeseen, ja rokotusten teho saattaa heikentyä takrolimuusihoitoa aikana. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi pystyy läpäisemään istukan.

Elinsiirtopotilaista saadut vähäiset tiedot eivät anna viitteitä siitä, että takrolimuusi lisäisi raskauden kulkuun tai sen lopputulokseen liittyvien haittatapahtumien vaaraa muita immunosuppressiivisia lääkkeitä enempää. Keskenmenoja on kuitenkin raportoitu. Muita epidemiologisia tietoja ei tällä hetkellä ole saatavissa. Mikäli hoito katsotaan välttämättömäksi, takrolimuusia voidaan harkita raskaana oleville naisille silloin, kun käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja lääkkeestä odotettavissa oleva hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran. Jos altistus tapahtuu kohdussa, vastasyntyneen tarkkailu mahdollisten takrolimuusin haittavaikutusten varalta on suositeltavaa (erityisesti vaikutukset munuaisiin). Ennenaikaisen synnytyksen (<37 viikkoa) sekä vastasyntyneen hyperkalemian riski on olemassa; hyperkalemia kuitenkin paranee itsestään. Takrolimuusi aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla, kun annokset olivat emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Ihmisaineistoista saadut tiedot osoittavat, että takrolimuusi erittyy rintamaitoon. Koska vahingollisia vaikutuksia vastasyntyneeseen ei voida poissulkea, naiset eivät saa imettää Prograf-hoidon aikana.

### Hedelmällisyys

Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiömääriä ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Takrolimuusi voi aiheuttaa neurologisia ja näköaistin häiriöitä. Vaikutukset saattavat voimistua, jos Prografia käytetään yhdessä alkoholin kanssa.

## 4.8 Haittavaikutukset

Immunosuppressiivisiin lääkkeisiin liittyvää haittavaikutusprofiilia on usein vaikea arvioida perussairauden ja useiden muiden lääkkeiden samanaikaisen käytön vuoksi.

Monet seuraavassa listassa luetelluista haittavaikutuksista ovat korjautuvia ja/tai voivat lievittyä annosta pienentämällä. Oraaliseen käyttöön näyttää liittyvän vähemmän haittavaikutuksia kuin laskimonsisäiseen käyttöön. Alla mainitut haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaisesti alenevassa järjestyksessä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Infektiot

Kuten on tunnettua muiden voimakkaiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kohdalla, myös takrolimuusia saavilla potilailla on usein suurentunut riski saada jokin infektio (virus-, bakteeri-, sienitai alkueläininfektio). Jo olemassa olevat infektiot saattavat pahentua. Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä.

BK-virusinfektioon liittyvää nefropatiaa sekä JC-virusinfektioon liittyvää etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML), on raportoitu esiintyneen potilailla, joita on hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä, Prograf mukaan lukien.

### Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Immunosuppressiivisia lääkeaineita saavilla potilailla on suurentunut riski saada pahanlaatuisia kasvaimia. Hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien EBV:hen liittyvät lymfoproliferatiiviset häiriöt ja pahanlaatuiset ihokasvaimet, on raportoitu takrolimuusihoidon liittyen.

### Veri ja imukudos

yleinen:	anemia, leukopenia, trombosytopenia, leukosytoosi, poikkeavat tulokset punasoluanalyseissä
melko harvinainen:	koagulopatiat, poikkeavat tulokset hyytymiseen ja vuotoon liittyvissä testeissä, pansytopenia, neutropenia
harvinainen:	tromboottinen trombosytopeeninen purppura, hypoprotrombinemia, tromboottinen mikroangiopatia
tuntematon:	puhdas punasoluaplasia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia

### Immuunijärjestelmä

Allergisia ja anafylaktoidisia reaktioita on todettu takrolimuusia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

### Umpieritys

harvinainen:	hirsutismi
--------------	------------

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

hyvin yleinen:	hyperglykemia, diabetes mellitus, hyperkalemia
yleinen:	hypomagnesemia, hypofosfatemia, hypokalemia, hypokalsemia, hyponatremia, nesteen kuormitus, hyperurikemia, ruokahalun heikkeneminen, metabolinen asidoosi, hyperlipidemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia, muut elektrolyyttihäiriöt
melko harvinainen:	dehydraatio, hypoproteinemia, hyperfosfatemia, hypoglykemia

### Psyykkiset häiriöt

hyvin yleinen:	unettomuus
yleinen:	ahdistusoireet, sekavuus ja desorientaatio, masennus, mielialan lasku, mielialahäiriöt, painajaiset, hallusinaatiot, mielenterveyshäiriöt
melko harvinainen:	psykoottiset häiriöt

### Hermosto

hyvin yleinen:	vapina, päänsärky
yleinen:	tautikohtaukset, tajunnan tason häiriöt, parestesia ja dysestesia, perifeerinen neuropatia, heitehuimaus, kirjoitushäiriöt, hermoston häiriöt
melko harvinainen:	keskushermoston verenvuodot ja aivoverisuonitapahtumat, kooma, paralyysi ja pareesi, enkefalopatia, puheen- ja kielen häiriöt, amnesia
harvinainen:	hypertonia
hyvin harvinainen:	myastenia

### Silmät

yleinen:	näön hämärtyminen, valonarkuus, silmäoireet
melko harvinainen:	kaihi
harvinainen:	sokeus
tuntematon:	optikusneuropatia

### Kuulo ja tasapainoelin

yleinen:	tinnitus
melko harvinainen:	huonokuuloisuus (hypakusia)
harvinainen:	sensorineuraalinen kuurous
hyvin harvinainen:	kuulon heikkeneminen

### Sydän

yleinen:	iskeemiset sepelvaltimohäiriöt, takykardia
melko harvinainen:	kammiooperäiset rytmihäiriöt ja sydänpysähdys, sydänvika, kardiomyopatiat, vasemman kammion liikakasvu, supraventrikulaarinen rytmihäiriö, sydämentykytys
harvinainen:	perikardiaalinen effuusio
hyvin harvinainen:	<i>Torsades de Pointes</i>

### Verisuonisto

hyvin yleinen:	hypertensio
yleinen:	verenvuoto, tromboemoliset ja iskeemiset tapahtumat, ääreisverenkiertohäiriöt, verenkiertohäiriöt
melko harvinainen:	infarkti, alaraajojen syvä laskimotukos, sokki

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

yleinen:	dyspnea, parenkymaaliset keuhkosairaudet, pleuraeffuusio, faryngiitti, yskä, nenän verentungos ja tulehdukset
melko harvinainen:	hengitysvaikeudet, hengityselinten sairaudet, astma
harvinainen:	akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

### Ruoansulatuselimistö

hyvin yleinen:	ripuli, pahoinvointi
yleinen:	maha-suolikanavan tulehdukset, ulseraatio ja perforaatio, verenvuoto maha-suolikanavassa, suutulehdus ja suunhaavaumat, askites, oksentelu, maha-suoli kanava- ja vatsakivut, dyspeptiset oireet, ummetus, ilmavaivat, pöhöttyminen ja turvotus, löysät ulosteet, maha-suolikanavan oireet
melko harvinainen:	suolilama (paralyttinen ileus), akuutti ja krooninen pankreatiitti, ruokatorven reflukstitauti, hidastunut vatsan tyhjeneminen
harvinainen:	subileus, haiman pseudokysta

### Maksa ja sappi

yleinen:	kolestaasi ja ikterus, hepatosellulaariset vauriot ja hepatiitti, sappitietulehdus
harvinainen:	maksavaltimon tromboosi, maksalaskimon tukos
hyvin harvinainen:	maksan toimintahäiriö, sappiteiden häiriö

### Iho ja ihonalainen kudος

yleinen:	kutina, ihottuma, hiustenlähtö, akne, hikoilu
melko harvinainen:	dermatiitti, valoherkkyys
harvinainen:	toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
hyvin harvinainen:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä

### Luusto, lihakset ja sidekudos

yleinen:	nivelkipu, lihasspasmit, raajakipu, selkäkipu
melko harvinainen:	nivelvaivat
harvinainen:	vähentynyt liikkuvuus

### Munuaiset ja virtsatiet

hyvin yleinen:	munuaisten toiminnan heikentyminen
yleinen:	munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, oliguria, tubulusnekroosi, toksinen nefropatia, virtsaamishäiriöt, virtsarakko- ja virtsaputkioireet
melko harvinainen:	anuria, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä
hyvin harvinainen:	nefropatia, virtsarakon verenvuoto

### Sukuelimet ja rinnat

Melko harvinainen:	kivuliaat kuukautiset (dysmenorrea) ja verenvuoto kohdusta
--------------------	--

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

yleinen:	heikotustilat, kuume, turvotus, kipu ja epämiellyttävä olo, ruumiinlämmön aistimisen häiriöt
melko harvinainen:	monielinhäiriö, influenssan kaltaiset oireet, lämpötilanvaihtelun sietokyvyn heikkeneminen, painon tunne rinnassa, hermostuneisuus, epätavallinen olo
harvinainen:	jano, kaatuminen, kiristävä tunne rinnassa, ulkus
hyvin harvinainen:	rasvakudoksen lisääntyminen
tuntematon:	kuumeinen neutropenia

### Tutkimukset

yleinen:	poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, veren AFOS-arvon nousu, painon nousu
harvinainen:	amylaasipitoisuuden nousu, poikkeavat EKG-löydökset, sykemuutokset, painon lasku, veren laktaattidehydrogenaasiarvon kohoaminen
hyvin harvinainen:	poikkeavuudet sydämen ultraäänitutkimuksessa, QT-ajan pidentyminen

### Vammat ja myrkytykset

yleinen: siirännäisen toimintahäiriöt  
Lääkitysvirheitä, mm. välittömästi vapautuvien ja depotmuotoisten takrolimuusivalmisteiden vaihtumista keskenään epähuomiolla, tahattomasti tai ilman valvontaa, on havaittu. Tämän on useissa tapauksissa ilmoitettu johtaneen siirteen hyljintään (esiintymistiheys on tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Raajakipu on useissa julkaistuissa tapausraporteissa kuvattu osana kalsineuriinin estäjien aiheuttamaa kipuoireyhtymää (CIPS, Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome). Se ilmenee yleensä bilateraalisenä, symmetrisenä, vaikea-asteisena, lisääntyvänä alaraajakipuna, ja se voi liittyä takrolimuusin supratherapeutisiin annoksiin. Oireyhtymä voi reagoida takrolimuusiannoksen pienentämiseen. Joissakin tapauksissa oli välttämätöntä vaihtaa toisenlaiseen immunosuppressioon.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Useita vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia on raportoitu; oireina ovat olleet vapina, päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, tokkuraisuus sekä veren ureatyypiarvojen, seerumin kreatiniiniarvojen ja alaniiniaminotransferaasiarvojen suureneminen..

Prograf-hoidolle ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä yleisluontoisiin tukitoimiin ja annettavaoireenmukaista hoitoa.

Takrolimuusin suuren molekyylipainon, vähäisen vesiliukoisuuden ja runsaan erytrosyytteihin ja plasman proteiineihin sitoutumisen vuoksi takrolimuusi ei luultavasti ole dialysoitavissa. Toksisia lääkepitoisuuksia on pystytty pienentämään hemofiltration tai -diafiltraation avulla yksittäisillä potilailla, joiden plasman lääkepitoisuudet ovat olleet hyvin suuret. Jos toksinen annos on otettu suun kautta, pian lääkkeenoton jälkeen toteutettava mahahuuhdeltu ja/tai adsorboivien aineiden (kuten lääkehiilen) anto voi olla eduksi.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD02

##### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutukset näyttävät molekyyliatasolla välittyvän sytosolin proteiiniin (FKBP12) sitoutumisen kautta, joka on syy yhdisteen kertymiseen solun sisään. FKBP12-takrolimuusikompleksi sitoutuu spesifisesti ja kilpailevasti kalsineuriiniin ja estää sen toimintaa. Tämä johtaa kalsiumista riippuvaan T-solu-signaalin välittymisreittien estymiseen, jolloin myös erillisen lymfokiinigeenien sarjan transkriptio estyy.

Takrolimuusi on erittäin tehokas immunosuppressiivinen lääkeaine, ja sen vaikutus on osoitettu sekä *in vitro* - että *in vivo* -kokein.

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

##### Julkaistuja tuloksia muiden elinten primaarisiirroista

Prograf on kehittynyt hyväksytty ensisijainen siirronjälkeinen immunosuppressiolääke haima-, keuhko- ja ohutsuolensierrepotilaille. Prospektiivisissa, julkaistuissa tutkimuksissa takrolimuusia on tutkittu ensisijaisena immunosuppressiolääkkeenä noin 175 keuhkosiirrepotilaalla, 475 haimasiirrepotilaalla ja 630 ohutsuolensierrepotilaalla. Takrolimuusin turvallisuusprofiili on näissä julkaistuissa tutkimuksissa ollut yleisesti ottaen samankaltainen kuin on raportoitu laajoista tutkimuksista, joissa takrolimuusia on käytetty ensisijaishoitona maksan-, munuaisen- ja sydämen siirron jälkeen. Alla on esitetty indikaatiokohtainen yhteenveto laajimmista tutkimuksista hoidon tehokkuudesta.

##### Keuhkonsiirto

Väliaika-analyysi tuoreesta monikeskustutkimuksesta käsitti 110 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko takrolimuusia tai siklosporiinia suhteessa 1:1. Takrolimuusihoidon aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona, jonka annos oli 0,01–0,03 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,05-0,3 mg/kg/vrk. Elinsiirronjälkeisen vuoden aikana raportoitiin akuuttien hyljintäepisodien

ilmaantuvuuden olevan pienempi takrolimuusia saaneilla potilailla kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (11,5 % vs. 22,6 %), ja kroonisen hyljinnän, eli obliteroivan bronkioliitin, ilmaantuvuus oli myös pienempi (2,86 % vs. 8,57 %). Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 80,8 % ja siklosporiiniryhmässä 83 % (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22). Toisessa satunnaistetussa tutkimuksessa 66 potilasta sai takrolimuusia ja 67 potilasta sai siklosporiinia. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona, annoksella 0,025 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,15 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin, vähimmäistavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen saatiin 10–20 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 83 % ja siklosporiiniryhmässä 71 %, vastaavat kahden vuoden elossaololuvut olivat 76 % ja 66 %. Akuuttien hyljintäepiisodien ilmaantuvuus 100:a potilaspäivää kohden oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusia saaneilla potilailla (0,85 episodia) kuin siklosporiinia saaneilla potilailla (1,09 episodia). Obliteroiva bronkioliitti kehittyi 21,7 %:lle takrolimuusiryhmän potilaista ja 38,0 %:lle siklosporiiniryhmän potilaista ( $p = 0,025$ ). Huomattavasti useampi ( $n = 13$ ) siklosporiinia saava potilas piti siirtää takrolimuusihoitoon kuin takrolimuusia saava potilas siklosporiinihoitoon ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Kaksi tutkimuskeskusta käsittävässä lisätutkimuksessa 26 potilasta satunnaistettiin takrolimuusiryhmään ja 24 potilasta siklosporiiniryhmään. Takrolimuusihoito aloitettiin jatkuvana laskimoinfuusiona annoksella 0,05 mg/kg/vrk. Oraalisen takrolimuusin annos oli 0,1–0,3 mg/kg/vrk. Annosta säädettiin myöhemmin tavoitteeksi asetettuun pitoisuuteen 12–15 ng/ml. Yhden vuoden elossaololuku takrolimuusiryhmässä oli 73,1 % ja siklosporiiniryhmässä 79,2 %.

Takrolimuusiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla ei ollut akuuttia hyljintäreaktiota ensimmäisten kuuden kuukauden (57,7 % vs. 45,8 %) eikä yhden vuoden (50 % vs. 33,3 %) kuluttua keuhkonsiirrosta (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

Eloojäämisluvut olivat samankaltaisia kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa akuutin hyljintäreaktion ilmaantuvuus oli lukumääräisesti vähäisempää takrolimuusiryhmissä, ja yhden tutkimuksen raporttien mukaan obliteroivan bronkioliitin ilmaantuvuus oli huomattavasti pienempi.

#### Haimansiirto

Monikeskustutkimuksen tutkimushenkilöinä oli 205 potilasta, jotka saivat samanaikaisesti haima- ja munuaissiirteet. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko takrolimuusia ( $n = 103$ ) tai siklosporiinia ( $n = 102$ ). Tutkimussuunnitelman mukaisesti oraalisen takrolimuusin aloitusannos oli 0,2 mg/kg/vrk. Tämän jälkeen annosta säädettiin niin, että vähimmäistavoitteeksi asetettu pitoisuus 8–15 ng/ml saavutettiin 5. päivään mennessä ja 5–10 ng/ml 6. kuukauden jälkeen. Haimasiirteet jälkeinen eloonjääminen yhden vuoden kohdalla oli huomattavasti suurempi takrolimuusiryhmässä: 91,3 % takrolimuusiryhmässä ja 74,5 % siklosporiiniryhmässä ( $p < 0,0005$ ). Munuaissiirteet jälkeinen eloonjääminen oli kuitenkin samankaltainen molemmissa ryhmissä. Yhteensä 34 potilaan siklosporiinihoito vaihdettiin takrolimuusihoitoon, mutta vain 6 takrolimuusihoitoa saavaa potilasta tarvitsi vaihtoehtoista hoitoa (Bechstein et al., *Transplantation* 2004;77:1221).

#### Ohutsuolensiirto

Takrolimuusin käytöstä ensisijaisena lääkkeenä ohutsuolensiirron jälkeisessä hoidossa on julkaistu yhdestä tutkimuskeskuksesta peräisin olevaa kliinistä kokemustietoa, jonka perusteella 155 potilaan (65:llä vain ohutsuolisiirre, 75:llä maksa-ohutsuolisiirre ja 25:llä monielinsiirre) aktuaarialinen yhden vuoden eloonjäämisluku oli 75 %, viiden vuoden eloonjäämisluku oli 54 % ja kymmenen vuoden eloonjäämisluku oli 42 % takrolimuusi- ja prednisonihoidon jälkeen. Ensimmäisten vuosien aikana takrolimuusin oraalinen aloitusannos oli 0,3 mg/kg/vrk. Tulokset paranivat jatkuvasti kokemuksen karttuessa seuraavien 11 vuoden aikana. Ohutsuolensiirron tulosten jatkuvan paranemisen syiksi on esitetty moninaisia innovaatioita, esimerkiksi Epstein-Barr- (EBV) ja CMV-infektioiden varhaisen toteamisen mahdollistamat tekniikat, luuydinaugmentaatio, rinnakkaishoito interleukiini-2 antagonistilla daklitsumabilla, pienemmät takrolimuusin aloitusannokset vähimmäistavoitteeksi asetetun pitoisuuden ollessa 10–15 ng/ml sekä tuorein innovaatio eli allograftin sädetys (Abu-Elmagd et al., *Ann Surg* 2001;234:404).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ihmisellä takrolimuusin on osoitettu voivan imeytyä koko maha-suolikanavan alueelta.

Prograf kapsleiden oraalisen annostuksen jälkeen takrolimuusin huippupitoisuudet ( $C_{max}$ ) veressä todetaan suunnilleen 1–3 tunnissa. Joillakin potilailla takrolimuusi näyttää imeytyvän jatkuvasti pitkän ajan kuluessa ja imeytymisprofiili on silloin suhteellisen laakea. Takrolimuusin keskimääräinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 20 %–25 %.

Kun Prografia annettiin oraalisesti (0,30 mg/kg/vrk) maksansiirtopotilaille, sen vakaan tilan pitoisuudet todettiin pääosalla potilaista kolmen päivän kuluessa.

Terveillä vapaaehtoisilla Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg ja Prograf 5 mg kovien kapsleiden on osoitettu olevan biologisen hyötyosuuden suhteen samanarvoisia, kun annokset ovat olleet yhtä suuria. Takrolimuusin imeytyminen on nopeinta ja suurinta paasto-olosuhteissa. Takrolimuusi imeytyy hitaammin ja pienemmässä määrin, kun sitä annetaan aterian yhteydessä; suurin vaikutus on runsasrasvaisella aterialla. Runsaasti hiilihydraatteja sisältävällä aterialla on vähemmän vaikutusta. Maksansiirtopotilailla, joiden siirronjälkeinen tila oli vakaa, Prografin oraalinen hyötyosuus pieni, kun sitä annettiin rasvapitoisuudeltaan (34 % kaloreista) kohtalaisen aterian jälkeen. AUC-arvon ja  $C_{max}$ -arvon pieneneminen (27 % ja 50 %) ja  $T_{max}$ -arvon piteneminen (173 %) kokoveressä olivat selviä.

Tutkimuksessa, jossa vakaassa tilassa olleille munuaissiirtopotilaille annettiin Prograf-valmistetta heti kevyen aamiaisen jälkeen, vaikutus oraaliseen hyötyosuuteen oli vähäinen. AUC- ja  $C_{max}$ -arvon pieneneminen (2–12 % ja 15–38 %) sekä  $T_{max}$ -arvon piteneminen (38–80 %) kokoveressä olivat selviä. Sappineste ei vaikuta Prografin imeytymiseen.

AUC-arvon ja kokoveren vähimmäispitoisuuksien välillä vallitsee voimakas korrelaatio vakaassa tilassa. Kokoveren vähimmäispitoisuuksien seuranta antaa sen vuoksi hyvän arvion systeemisestä altistuksesta.

### Jakautuminen ja eliminaatio

Ihmisellä takrolimuusin jakautumista laskimonsisäisen infuusion jälkeen voidaan kuvata kaksivaiheiseksi.

Takrolimuusi sitoutuu systeemissä verenkierrassa voimakkaasti punasoluihin, jonka seurauksena on suunnilleen 20:1 kokoveri/plasmapitoisuussuhde. Takrolimuusi sitoutuu plasmassa runsaasti (> 98,8 %) plasman proteiineihin, pääasiassa seerumin albumiiniin ja happamaan  $\alpha$ -1-glykoproteiiniin. Takrolimuusi jakautuu laajalti elimistössä. Plasmapitoisuuksiin perustuen vakaan tilan jakautumistila on keskimäärin 1300 l (terveillä henkilöillä). Vastaava kokovereen perustuva arvo on keskimäärin 47,6 l.

Takrolimuusin puhdistuma on alhainen. Terveillä henkilöillä keskimääräinen kokonaispuhdistuma elimistöstä (TBC) kokoveren pitoisuuksista arvioituna oli 2,25 l/tunti, ja aikuisten maksanmunuaisen- ja sydämensiirtopotilailla vastaavasti 4,1 l/tunti, 6,7 l/tunti ja 3,9 l/h. Maksasiirteen saaneilla lapsipotilailla TBC on keskimäärin kaksinkertainen aikuisiin maksansiirtopotilaisiin verrattuna. Puhdistuman suureneminen elinsiirron jälkeen johtuu nähtävästi havaittavien mm. alhaisista hematokriitti- ja proteiiniarvoista, jotka suurentavat vapaan takrolimuusin pitoisuuksia, sekä kortikosteroidien aiheuttamasta metabolian tehostumisesta.

Takrolimuusin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva. Terveillä henkilöillä sen puoliintumisaika kokoveressä on keskimäärin noin 43 tuntia. Aikuisilla maksansiirtopotilailla puoliintumisaajan keskiarvo kokoveressä oli 11,7 tuntia ja maksasiirteen saaneilla lapsipotilailla 12,4 tuntia, kun taas aikuisilla munuaisensiirtopotilailla vastaava luku oli 15,6 tuntia. Suurentuneet puhdistumat ovat osasyynä elinsiirtopotilailla havaittuun lyhyempään puoliintumisaikaan.

### Metabolia ja biotransformaatio

Takrolimuusi metaboloituu laajalti maksassa, pääasiassa sytokromi P450 3A4:n kautta. Huomattava osa takrolimuusista metaboloituu myös suolen seinämässä. Useita metaboliitteja on tunnistettu. Näistä vain yhdellä on *in vitro* todettu takrolimuusin kaltaista immunosuppressiivista aktiiviteettia. Muilla metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan immunosuppressiivista aktiiviteettia. Ainoastaan yksi inaktiivisista metaboliiteista esiintyy pieninä pitoisuuksina systeemissä verenkierrossa. Näin ollen metaboliiteilla ei ole vaikutusta takrolimuusin farmakologiseen aktiiviteettiin.

### Erittyminen

Kun <sup>14</sup>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**

Rotilla ja paviaaneilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa toksiset vaikutukset kohdistuivat pääasiassa munuaisiin ja haimaan. Rotilla takrolimuusi aiheutti hermosto- ja silmätoksisuutta. Kaniineilla havaittiin korjautuvaa sydäntoksisuutta takrolimuusin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. 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 Prografilla elinsiirroissa todetut keskimääräiset huippupitoisuudet.

Rotilla ja kaniineilla todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat emolle merkittävää toksisuutta. Naarasrotilla toksiset annokset heikensivät lisääntymistoimintoja ja vaikeuttivat synnytystä, ja jälkeläisten syntymäpaino, elinkelpoisuus ja kasvu heikkenivät. Takrolimuusin havaittiin heikentävän urosrottien hedelmällisyyttä pienentämällä siittiöiden määrää ja heikentämällä siittiöiden motiliteettia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Prograf 0,5 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Liivate

Kapselin kuoren painomuste: shellakka, lesitiini (soija), hydroksipropyyliselluloosa, simetikoni, punainen rautaoksidi (E172).

#### Prograf 1 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Kapselin kuoren painomuste: shellakka, lesitiini (soija), hydroksipropyyliselluloosa, simetikoni, punainen rautaoksidi (E172).



### Prograf 5 mg kova kapseli

Kapselin sisältö:

Hypromelloosi

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Liivate

Kapselikuoren painomuste: shellakka, titaanidioksidi (E171) ja propyleeniglykoli.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Takrolimuusi on yhteensopimaton PVC:n kanssa. Putket, ruiskut ja muut Prograf kapseleista valmistetun suspension valmistukseen tai antoon käytettävät laitteet eivät saa sisältää PVC:tä.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Alumiinipussin avaamisen jälkeen: 1 v.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä lämpötilasäilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Kovat kapselit tulee käyttää välittömästi läpipainopakkauksesta ottamisen jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC- alumiiniläpipainopakkaus tai yksittäispakattu, perforoitu PVC/PVDC- alumiiniläpipainopakkaus. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 10 kapselia.

2, 3, 5, 6, 9 ja 10 läpipainopakkausta alumiinipussissa, jossa on kuivausainetta.

### Prograf 0,5 mg kova kapseli

Pakkauskoot:

20, 30, 50, 60 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa.

20x1, 30x1, 50x1, 60x1 ja 100x1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

### Prograf 1 mg kova kapseli

Pakkauskoot:

20, 30, 50, 60, 90 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa.

20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 ja 100x1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

### Prograf 5 mg kova kapseli

Pakkauskoot: 30, 50, 60 ja 100 kapselia läpipainopakkauksissa.

30x1, 50x1, 60x1 ja 100x1 kapselia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Astellas Pharma a/s  
Kajakvej 2  
2770 Kastrup  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Prograf 0,5 mg kova kapseli  
13091

Prograf 1 mg kova kapseli  
11829

Prograf 5 mg kova kapseli  
11830

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Prograf 0,5 mg kova kapseli  
Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 06.07.1998  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 27.11.2007

Prograf 1 mg kova kapseli  
Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.08.1996  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 27.11.2007

Prograf 5 mg kova kapseli  
Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.08.1996  
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 27.11.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prograf 0,5 mg hårda kapslar  
Prograf 1 mg hårda kapslar  
Prograf 5 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Prograf 0,5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).  
Hjälpämne med känd effekt: 62,85 mg laktosmonohydrat.  
Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg).  
Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

#### Prograf 1 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).  
Hjälpämne med känd effekt: 61,35 mg laktosmonohydrat.  
Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg).  
Tryckbläcket som används för att märka kapseln innehåller spårmängder av sojalecitin (0,48 % av den totala tryckbläckskompositionen).

#### Prograf 5 mg hårda kapslar

En kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).  
Hjälpämne med känd effekt: 123,60 mg laktosmonohydrat.  
Varje kapsel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

#### Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Kapsel, hård  
Ogenomskinliga, ljusgula gelatinkapslar, märkta med ”0.5 mg” och ”[f] 607” i rött, innehållande vitt pulver.

#### Prograf 1 mg hårda kapslar

Kapsel, hård  
Ogenomskinliga, vita gelatinkapslar, märkta med ”1 mg” och ”[f] 617” i rött, innehållande vitt pulver.

#### Prograf 5 mg hårda kapslar

Kapsel, hård  
Ogenomskinliga, gråröda gelatinkapslar, märkta med ”5 mg” och ”[f] 657” i vitt, innehållande vitt pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

### Allmänna synpunkter

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

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

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

## Dosering

### Doseringsrekommendationer – levertransplantation

#### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Prograf bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,01–0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

#### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

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

Doserna av Prograf reduceras vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med Prograf.

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

#### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Prograf dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen Prograf behöva reduceras.

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

primär immunsuppression.

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

## **Doseringsrekommendationer – njurtransplantation**

### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Prograf bör påbörjas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, ska behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,05–0,10 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

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

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

### Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Prograf dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono-/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), kan dosen Prograf behöva reduceras.

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

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

## **Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation**

### Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

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

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

En alternativ strategi där oralt takrolimus givits inom 12 timmar efter transplantation har publicerats. Detta tillvägagångssätt användes endast hos patienter utan nedsatt organfunktion (t.ex. nedsatt njurfunktion). I dessa fall användes en initial oral dos av takrolimus på 2 till 4 mg per dygn i kombination med mykofenylatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

### Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

Till patienter utan antikroppsinduktion och när Prografbehandlingen påbörjas intravenöst, rekommenderas en initialdos på 0,03–0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15–25 ng/ml takrolimus i helblod. Patienter ska överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

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

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

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

### Behandling av avstötning – vuxna och barn

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

Hos vuxna som överförs till Prograf ska en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

Vid överföring till Prograf hos barn bör behandlingen påbörjas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t.ex. morgon och kväll).

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

### **Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplanterat**

Doseringsrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantation är baserade på en begränsad mängd data från prospektiva kliniska prövningar.

Hos lungtransplanterade patienter har Prograf använts med en oral initialdos på 0,10–0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral initialdos på 0,3 mg/kg/dygn.

### **Dosjustering hos särskilda patientgrupper**

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

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

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen bör dosjustering inte vara nödvändig, men eftersom Prograf är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

#### Pediatrik population

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

#### Äldre patienter

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

#### Överföring från ciklosporin

Försiktighet ska iaktas när patienter överförs från ciklosporin till Prografbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Prograf insättes först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Prograf. I kliniskt bruk har Prograf insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen.

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

### **Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod**

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

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda

analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den post-operativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena mätas ca 12 timmar efter senaste dos, alldeles före nästa dos. Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. Eftersom Prograf är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan förändringar i blodnivåer är märkbara. Dalvärdena för blodkoncentrationerna bör kontrolleras ungefär två gånger per vecka direkt efter transplantationen och därefter regelbundet vid underhållsbehandling. Dalvärdena i blod för takrolimus bör också övervakas efter förändring av dosnivån, vid ändring av immunsuppressiv behandling och vid samtidigt bruk av andra substanser som kan tänkas påverka takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5).

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

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

### **Administreringsätt**

Den orala dygnsdosen bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas genast efter att de tagits ut ur blisterförpackningen. Patienter bör instrueras att inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas hela med vätska (helst vatten). Kapslarna bör i allmänhet intagas på fastande mage eller minst en timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid för att uppnå maximal absorption (se avsnitt 5.2).

### **Behandlingstid**

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot takrolimus eller andra makrolider.

Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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

### Substanser med potential för interaktion

När substanser som har en potential att interagera (se avsnitt 4.5) - särskilt starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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.

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

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

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

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

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

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

### Hjärtsjukdom

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

### Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Utveckling av Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter som behandlats med Prograf (se avsnitt 4.8). Patienter som överförs till Prograf ska ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos EBV-VCA-negativa barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts. Därför ska EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med Prograf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponering för solljus och UV-ljus begränsas genom användning av täckande klädsel och solskyddsmedel med hög skyddsfaktor, på



grund av den möjliga risken för maligna hudförändringar.

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

#### Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

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

#### Ögonsjukdom

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

#### Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

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

#### Ren erythrocyt aplasi

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

#### Hjälpämnen

Eftersom Prograf innehåller laktos bör särskild försiktighet iaktas hos patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Tryckbläcket som används för att märka Prograf kapslarna 0.5 mg och 1 mg, innehåller sojalecitin. För patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja, bör risken för och graden av överkänslighet vägas mot fördelen av att använda Prograf.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus. Därför rekommenderas det starkt att blodnivåerna av takrolimus alltid övervakas noggrant, liksom QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Hämmare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna 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.

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

Baserat på *in vitro*-studier kan följande substanser tänkas påverka metabolismen av takrolimus:

bromokriptin, kortison, dapsone, ergotamin, gestoden, lidokain, mefeneton, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen, troleandomycin.

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

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

#### Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

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

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

#### Inducerare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

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

Underhållsdoser av kortikosteroider har visats minska blodnivåerna av takrolimus.

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

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

#### Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

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

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

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

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

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

Mykofenolsyra. Försiktighet skall iaktas 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*.

#### Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

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

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

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

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar placentan. Begränsad information från mottagare av transplanterat visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behovet av behandling kan takrolimus övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret.

Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekterna på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, som emellertid normaliseras spontant.

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

### **4.8 Biverkningar**

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering förfaller ge en mindre incidens av biverkningar jämfört med intravenös användning. Biverkningarna redovisas nedan i sjunkande frekvensordning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

### Infektioner och infestationer

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

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

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

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

### Blodet och lymfsystemet

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

### Immunsystemet

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

### Endokrina systemet

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

### Metabolism och nutrition

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

### Psykiska störningar

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

### Centrala och perifera nervsystemet

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

### Ögon

vanliga:	dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar
----------	---------------------------------

mindre vanliga: katarakt  
sällsynta: blindhet  
ingen känd frekvens: optisk neuropati

#### Öron och balansorgan

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

#### Hjärtat

vanliga: ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi  
mindre vanliga: ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopatier, ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning  
sällsynta: perikardiell effusion  
mycket sällsynta: *Torsades de Pointes*

#### Blodkärl

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

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

#### Magtarmkanalen

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

#### Lever och gallvägar

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

#### Hud och subkutan vävnad

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

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

#### Njuror och urinvägar

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

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

#### Undersökningar

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

#### Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:	nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

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

#### Beskrivning av speciella biverkningar

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoserering

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt blodurea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer. Det finns ingen särskild antidot mot Prograf. I händelse av överdosering ska gängse understödande åtgärder vidtas och symtomatisk behandling sättas in. Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*. Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcellberoende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin -2, -3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin 2-receptorn.

#### Resultat från publicerade studier vid andra primära organtransplantationer

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

#### Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen

vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantationen (50 % mot 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

#### Pankreastransplantation

I en multicenterstudie på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin (p<0,0005), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

#### Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2 antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent 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 Prograf kapslar erhålls maximal koncentration av takrolimus i blod ( $C_{max}$ ) inom ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter förfaller absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus är 20-25 %.

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

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

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

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

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

Absorption av takrolimus är inte beroende av gallflödet.

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

#### Distribution och elimination

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



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

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/timme, 6,7l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Hos barn som genomgått levertransplantation är clearance ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation. Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

#### Metabolism och biotransformering

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

#### Utsöndring

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råtta och babian. Hos råtta gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus. När takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0.1 till 1.0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger högre än genomsnittliga toppkoncentrationer som observerats med Prograf i kliniska transplantationer.

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Prograf 0,5 mg hårda kapslar

*Kapselinnehåll:*

Hypromellos

Kroskarmellosnatrium

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

*Kapselhölje:*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Gelatin

Tryckbläck på kapselhöljet: Shellak, lecitin (soja), hydroxipropylcellulosa, simetikon, röd järnoxid (E172).

#### Prograf 1 mg hårda kapslar

##### *Kapselinnehåll:*

Hypromellos  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat

##### *Kapselhölje:*

Titandioxid (E171)  
Gelatin

Tryckbläck på kapselhöljet: Shellak, lecitin (soja), hydroxipropylcellulosa, simetikon, röd järnoxid (E172).

#### Prograf 5 mg hårda kapslar

##### *Kapselinnehåll:*

Hypromellos  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat

##### *Kapselhölje:*

Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E 172)  
Gelatin

Tryckbläck på kapselhöljet: Shellak, titandioxid (E171) och propylenglykol.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC. Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att ge en suspension av kapselinnehållet i Prograf får ej innehålla PVC.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Bruten aluminiumförpackning: 1 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

De hårda kapslarna ska intas omedelbart efter att ha tagits ut ur tryckförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Aluminiumblister eller PVC/PVDC/Aluminium perforerat endosblister med 10 kapslar i varje.

Två, tre, fem, sex, nio eller tio tryckförpackningar i en ytterförpackning av aluminium tillsammans med torkmedel.

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Förpackningar med 20, 30, 50, 60 och 100 hårda kapslar i blister.

Förpackningar med 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda kapslar i perforerat endosblister.

Prograf 1 mg hårda kapslar

Förpackningar med 20, 30, 50, 60, 90 och 100 hårda kapslar i blister.

Förpackningar med 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 och 100x1 hårda kapslar i perforerat endosblister.

Prograf 5 mg hårda kapslar

Förpackningar med 30, 50, 60 och 100 hårda kapslar i blister.

Förpackningar med 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda kapslar i perforerat endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Astellas Pharma a/s

Kajakvej 2

2770 Kastrup

Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

13091

Prograf 1 mg hårda kapslar

11829

Prograf 5 mg hårda kapslar

11830

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Prograf 0,5 mg hårda kapslar

Datum för det första godkännandet: 06.07.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2007

Prograf 1 mg hårda kapslar

Datum för det första godkännandet: 19.08.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2007

Prograf 5 mg hårda kapslar

Datum för det första godkännandet: 19.08.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.10.2020