

1 LEGEMIDLETS NAVN

Adport 0,5 mg harde kapsler
Adport 0,75 mg harde kapsler
Adport 1 mg harde kapsler
Adport 2 mg harde kapsler
Adport 5 mg harde kapsler

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver hard kapsel inneholder 46,1 mg laktose (som monohydrat).

Hver hard kapsel inneholder 0,75 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver hard kapsel inneholder 69,1 mg laktose (som monohydrat).

Hver hard kapsel inneholder 1 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver hard kapsel inneholder 45,0 mg laktose (som monohydrat).

Hver hard kapsel inneholder 2 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver hard kapsel inneholder 90,0 mg laktose (som monohydrat).

Hver hard kapsel inneholder 5 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver hard kapsel inneholder 225,1 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

0,5 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige hvite og elfenbensfargede harde gelatinkapsler. Inneholder hvitt til offwhite pulver (lengde: 14,5 mm).

0,75 mg harde kapsler

Lysegrønne, ugjennomsiktige harde gelatinkapsler, merket "0,75 mg" i svart blekk på hetten. Inneholder hvitt til offwhite pulver (lengde: 14,5 mm).

1 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige hvite og lysebrune harde gelatinkapsler. Inneholder hvitt til offwhite pulver (lengde: 14,5 mm).

2 mg harde kapsler

Mørkegrønne, ugjennomsiktige harde gelatinkapsler, merket "2 mg" i svart blekk på hetten. Inneholder hvitt til offwhite pulver (lengde: 14,5 mm).

5 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige hvite og oransje harde gelatinkapsler. Inneholder hvitt til offwhite pulver (lengde: 15,8 mm).

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøtning av transplantat hos mottakere av lever-, nyre- eller hjerteallograft.

Behandling av avstøtning av allograft ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med takrolimus krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr.

Legemidlet skal kun forskrives, og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling kun foretas, av leger med erfaring innen immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Overgang fra vanlige formuleringer av takrolimus eller depotformuleringer er ikke uten risiko, enten det skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøtning av transplantatet eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon, på grunn av klinisk relevante forskjeller ved systemisk eksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime skal kun foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overgang til annen formulering, må terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

For å oppnå en mer nøyaktig dosering er Adport tilgjengelig i styrkene 0,75 mg og 2 mg.

Generelt

De anbefalte initiale doseringene som er angitt nedenfor, er kun ment å være veiledende. Doseringen av takrolimus bør hovedsakelig være basert på en klinisk vurdering av avstøtningsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av overvåking av blodkonsentrasjonen (se nedenfor for anbefalte bunnkonsentrasjoner i fullblod). Ved kliniske tegn på avstøtning bør endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Takrolimus kan administreres intravenøst eller peroralt. Generelt bør doseringen startes peroralt. Hvis det er nødvendig, kan kapselinnholdet suspenderes i vann og gis via nasogastrisk sonde.

Takrolimus gis rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den initiale postoperative perioden. Takrolimusdosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at den perorale daglige dosen administreres i to doser (for eksempel morgen og kveld). Kapslene bør tas umiddelbart etter at de er tatt ut av blisterbrettet. Pasientene bør informeres om at de ikke må svelge tørkemidlet. Kapslene skal svelges med væske (helst vann).

Kapslene bør vanligvis tas på tom mage eller minst én time før eller to til tre timer etter et måltid for å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2).

Varighet av behandlingen

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

Anbefalt dosering – levertransplantasjon

Profylakse mot avstøtning av transplantat – voksne

Peroral behandling med takrolimus skal starte med 0,10–0,20 mg/kg/døgn gitt som to doser (for eksempel morgen og kveld). Administreringen bør starte cirka 12 timer etter avsluttet kirurgi.

Hvis dosen ikke kan gis peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, skal intravenøs behandling med 0,01–0,05 mg/kg/døgn initieres som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Profylakse mot avstøtning av transplantat – barn

En initial peroral dose på 0,30 mg/kg/døgn skal administreres som to doser (for eksempel morgen og kveld). Hvis pasientens kliniske tilstand hindrer peroral dosering, skal det gis en initial intravenøs dose på 0,05 mg/kg/døgn som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering etter transplantasjonen hos voksne og barn

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I enkelte tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppresiv behandling og fortsette med takrolimus som monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Behandling av avstøtning – voksne og barn

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

Ved overgang til takrolimus skal behandlingen starte med initialdosen som er anbefalt for primær immunsuppresjon.

Hvis du vil ha mer informasjon om overgang fra ciklosporin til takrolimus, kan du se ”Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper” nedenfor.

Anbefalt dosering – nyretransplantasjon

Profylakse mot avstøtning av transplantat – voksne

Peroral behandling med takrolimus skal starte med 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt som to doser (for eksempel morgen og kveld). Administreringen må starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Hvis dosen ikke kan gis peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, skal intravenøs behandling med 0,05–0,10 mg/kg/døgn initieres som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Profylakse mot avstøtning av transplantat – barn

En initial peroral dose på 0,30 mg/kg/døgn skal administreres som to doser (for eksempel morgen og kveld). Hvis pasientens kliniske tilstand hindrer peroral dosering, skal det gis en initial intravenøs dose på 0,075–0,100 mg/kg/døgn som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering etter transplantasjonen hos voksne og barn

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. I enkelte tilfeller er det mulig å seponere samtidig immunsuppressiv behandling og fortsette behandlingen med takrolimusbasert dobbeltterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Behandling av avstøtning – voksne og barn

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

Ved overgang til takrolimus skal behandlingen starte med initialdosen som er anbefalt for primær immunsuppresjon.

Hvis du vil ha mer informasjon om overgang fra ciklosporin til takrolimus, kan du se ”Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper” nedenfor.

Anbefalt dosering – hjertetransplantasjon

Profylakse mot avstøtning av transplantat – voksne

Takrolimus kan brukes med antistoffinduksjon (gjør det mulig å utsette oppstart av behandling med takrolimus) eller alternativt uten antistoffinduksjon hos klinisk stabile pasienter.

Etter antistoffinduksjon skal peroral takrolimusbehandling starte med en dose på 0,075 mg/kg/døgn gitt som to doser (for eksempel morgen og kveld). Administrering skal starte innen fem dager etter avsluttet kirurgi, så snart pasientens kliniske tilstand er stabilisert. Hvis dosen ikke kan gis peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, skal intravenøs behandling med 0,01–0,02 mg/kg/døgn startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Det er publisert en alternativ strategi der takrolimus ble gitt peroralt innen 12 timer etter transplantasjonen. Dette regimet ble forbeholdt pasienter uten forstyrrelser i organfunksjon (for eksempel forstyrrelser i nyrefunksjon). I dette tilfellet ble en initial peroral dose av takrolimus på 2–4 mg/døgn brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil og kortikosteroider eller i kombinasjon med sirolimus og kortikosteroider.

Profylakse mot avstøtning av transplantat – barn

Takrolimus har vært brukt med eller uten antistoffinduksjon ved hjertetransplantasjon hos barn.

Hos pasienter uten antistoffinduksjon, og hvis takrolimusbehandlingen initieres intravenøst, er anbefalt startdose 0,03–0,05 mg/kg/døgn gitt som en kontinuerlig 24-timers infusjon med det som mål å oppnå takrolimuskonsentrasjoner i fullblod på 15–25 nanogram/ml. Pasienten må overføres til peroral behandling så snart det er klinisk mulig. Den første perorale dosen skal være 0,30 mg/kg/døgn og gis 8–12 timer etter avsluttet intravenøs behandling.

Etter antistoffinduksjon, og hvis takrolimusbehandlingen initieres peroralt, er anbefalt startdose 0,10–0,30 mg/kg/døgn gitt som to doser (for eksempel morgen og kveld).

Dosejustering etter transplantasjonen hos voksne og barn

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjonen. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjonen kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Behandling av avstøtning – voksne og barn

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til behandling av avstøtningsepisoder.

Til voksne pasienter som går over til takrolimus, skal det gis en initial peroral dose på 0,15 mg/kg/døgn gitt som to doser (for eksempel morgen og kveld).

Til barn som går over til takrolimus, skal det gis en initial peroral dose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn gitt som to doser (for eksempel morgen og kveld).

Hvis du vil ha mer informasjon om overgang fra ciklosporin til takrolimus, kan du se ”Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper nedenfor”.

Anbefalt dosering – behandling av avstøtning, andre transplanterte organer

Doseanbefalingene ved lunge-, pankreas- og tarmtransplantasjon er basert på begrensede data fra prospektive kliniske studier. Hos lungetransplanterte pasienter har takrolimus vært brukt med en initial peroral dose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en initial peroral dose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en initial peroral dose på 0,3 mg/kg/dag.

Dosejustering hos spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å holde bunnkonsentrasjonen i blodet innenfor det anbefalte området.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen, og dosejustering er derfor ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatinin clearance og overvåkning av urinproduksjonen).

Pediatrisk populasjon

Til barn kreves det vanligvis doser som er 1½–2 ganger høyere enn doser til voksne for å oppnå samme blodkonsentrasjon.

Eldre

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

Overgang fra ciklosporin

Det må utvises forsiktighet når pasienten overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Behandling med takrolimus bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Hvis nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet, skal administrering av takrolimus utsettes. I praksis er behandling med takrolimus blitt startet 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgang til takrolimus, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Anbefalinger om optimale bunnkonsentrasjoner ("trough") i fullblod

Doseringen skal hovedsakelig være basert på en klinisk vurdering av avstøtningsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient.

Som en hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelig for å måle takrolimuskonsentrasjonen i fullblod, inkludert en halvautomatisk mikropartikkel enzym-immunoassay (MEIA). Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis, skal gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas med i betraktning. I klinisk praksis overvåkes nå fullblodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet må overvåkes i perioden etter transplantasjonen. Ved peroral dosering skal bunnkonsentrasjonen i blodet måles cirka 12 timer etter at dosen er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppigheten av målingene av blodkonsentrasjonen skal være basert på kliniske behov. Takrolimus er et legemiddel med lav clearance, og ved dosejusteringer kan det derfor ta flere dager før en ser endringer i blodkonsentrasjonen. Bunnkonsentrasjonen i blodet må overvåkes cirka to ganger i uken i den første perioden etter transplantasjonen, og deretter regelmessig under vedlikeholdsbehandlingen. Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet må også overvåkes etter dosejustering, endringer i det immunsuppressive regimet eller etter samtidig administrering av substanser som kan påvirke takrolimuskonsentrasjonen i fullblod (se pkt. 4.5).

Resultater fra kliniske studier antyder at behandlingen av de fleste pasienter vil kunne være vellykket hvis bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet holdes under 20 nanogram/ml. Pasientens kliniske tilstand må tas med i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjonen.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller andre makrolider.

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller uovervåket erstatning av vanlig formulering eller depotformulering av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøtning av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være en konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene skal opprettholdes på én formulering av takrolimus med

tilsvarende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime skal kun foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Substanser med potensial for interaksjoner

Når substanser som kan gi interaksjon (se pkt. 4.5) – særlig sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) eller induktorer av CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet kontrolleres slik at takrolimUSDosen kan justeres etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen.

P-glykoprotein

Forsiktighet bør utvises når takrolimus gis sammen med legemidler som hemmer P-glykoprotein, ettersom en økning i takrolimuskonsentrasjonen kan forekomme. Takrolimuskonsentrasjonen i fullblod og den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. En justering av takrolimUSDosen kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Naturmidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), eller andre naturmidler bør unngås ved bruk av takrolimus på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til redusert blodkonsentrasjon og klinisk effekt av takrolimus eller økning av blodkonsentrasjoner av takrolimus og risiko for takrolimustoksisitet (se pkt. 4.5).

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

Høyt inntak av kalium og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Visse kombinasjoner av takrolimus og legemidler som er kjent for å ha nefrotoksisk eller nevrotoksisk effekt kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Vaksinasjon

Immunsuppressive midler kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon under behandling med takrolimus kan være mindre effektivt. Bruk av levende vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale sykdommer

Det er rapportert gastrointestinal perforasjon hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer. Siden takrolimuskonsentrasjonen i blodet kan endres betydelig ved diaréepisoder, anbefales ekstra overvåkning av takrolimuskonsentrasjoner ved episoder med diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopati, er observert. De fleste tilfellene har vært reversible og har hovedsakelig forekommet hos barn der bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene, er allerede pågående hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig må pasienter med høy risiko, spesielt små barn og pasienter som får kraftig immunsuppressiv behandling, overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG

både før og etter transplantasjonen (for eksempel først ved tre måneder og deretter ved 9–12 måneder). Hvis det utvikles unormale tilstander, bør det vurderes å redusere takrolimusdosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan forårsake *Torsades de Pointes*. Forsiktighet må utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indusere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksposeringen (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som er behandlet med takrolimus, har utviklet Epstein-Barr virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). Pasienter som overføres til takrolimusbehandling, bør ikke få anti-lymfocytbehandling samtidig. Små barn (< 2 år) som er EBV-VCA-negative, er rapportert å ha økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen må EBV-VCA-serologien derfor fastslås før behandlingen med takrolimus startes. Det anbefales nøye overvåking med EBV-PCR under behandlingen. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er i seg selv ingen indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre immunsuppressive midler bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved hjelp av beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor, på grunn av mulig risiko for maligne endringer i huden.

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

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus, har utviklet posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES). Hvis pasienten bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, for eksempel hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (for eksempel MR). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasienter restitueres fullstendig etter gjennomføring av passende tiltak.

Øyesykdommer

Øyesykdommer, som noen ganger utvikler seg til synstap, er rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. I noen tilfeller er det rapportert om bedring etter bytte til alternativ immunsuppresjon. Pasienter bør anbefales å rapportere om endringer i synsskarphet, endringer i fargesyn, tåkesyn eller synsfeltfeil, og i slike tilfeller er det anbefalt med en rask evaluering med en henvisning til øyelege ved behov.

Infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner

Pasienter behandlet med immunsuppressive midler, inkludert takrolimus, har økt risiko for å få infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjon) slik som CMV-infeksjon, BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter har også økt risiko for å få infeksjoner med viral hepatitt (for eksempel reaktivering av hepatitt B og C og de novo-infeksjon, i tillegg til hepatitt E, som kan bli kronisk). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning. De kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander inkludert transplantatavstøtning. Leger bør vurdere dette som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med forverret lever- eller nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Forebygging og behandling skal være i overensstemmelse med gjeldende kliniske retningslinjer.

Ren erytroaplasi

Tilfeller av ren erytroaplasi (PRCA) er rapportert hos pasienter som er behandlet med takrolimus.

Alle pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig medisinerings assosiert med PRCA.

Nefrotoksisitet

Takrolimus kan føre til nedsatt nyrefunksjon hos pasienter etter transplantasjon. Akutt nedsatt nyrefunksjon kan ved manglende intervensjon utvikle seg til kronisk nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye, da dosen av takrolimus kanskje må reduseres. Risikoen for nefrotoksisitet kan øke når takrolimus administreres samtidig med legemidler som er forbundet med nefrotoksisitet (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av takrolimus sammen med legemidler kjent for å ha nefrotoksiske effekter bør unngås. Når samtidig administrering ikke kan unngås, bør bunnkonsentrasjon av takrolimus i blodet og nyrefunksjonen overvåkes nøye og en dosereduksjon vurderes hvis det oppstår nefrotoksisitet.

Hjelpestoffer

Adport inneholder laktose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver harde kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via hepatisk CYP3A4. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av legemidler eller naturmidler som er kjent for å hemme eller indusere CYP3A4, kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet. Det anbefales derfor på det sterkeste å nøye kontrollere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, samt QT-forlengelse (med EKG), nyrefunksjon og andre bivirkninger, hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen, og å avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Stoffer som hemmer metabolismen

Følgende stoffer er klinisk vist å øke takrolimuskonsentrasjonen i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol og isavukonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (for eksempel ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinasjonen ombitasvir og paritaprevir med ritonavir når det brukes med eller uten dasabuvir), eller det antivirale midlet letermovir mot cytomegalovirus (CMV), den farmakokinetiske forsterkeren kobicistat, nilotinib og imatinib. Samtidig bruk av disse stoffene krever reduksjon i takrolimUSDosen hos nesten alle pasienter.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesisk) naturmedisin som inneholder Schisandra sphenanthera-ekstrakt.

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

Grapefruktjuice er rapportert å øke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP3A4-mediert metabolisme av takrolimus og derved øke fullblodkonsentrasjonen av takrolimus.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre legemidler med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (for eksempel NSAID-er, perorale antikoagulantia og perorale antidiabetika).

Andre potensielle interaksjoner som kan øke den systemiske eksponeringen for takrolimus omfatter det prokinetiske middelet metoklopramid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroksid.

Cannabidiol (P-gp-hemmer)

Det er rapportert om økt takrolimuskonsentrasjon i blod ved samtidig bruk av takrolimus og cannabidiol. Dette kan skyldes hemming av intestinal P-glykoprotein, som fører til økt biotilgjengelighet av takrolimus.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og cannabidiol, med nøye overvåking av bivirkninger. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og juster takrolimUSDosen dersom nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Stoffer som inducerer metabolismen

Følgende stoffer er klinisk vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet:

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

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

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

Samtidig administrering av takrolimus og metamizol, som er en induktor av metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 og CYP3A4, kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av takrolimus og mulig redusert klinisk effekt. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved samtidig administrering av metamizol og takrolimus, og klinisk respons og/eller legemiddelnivåer bør overvåkes på hensiktsmessig måte.

Svake CYP3A4-inducere: flukloksacillin

Den samtidige administreringen kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting [se pkt. 4.4]. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og øk takrolimUSDosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

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

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

Takrolimus er vist å øke fenytoinkonsentrasjonen i blodet.

Siden takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksposering, må det utvises spesiell forsiktighet ved valg av prevensjonsmetode.

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

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

Mykofenolsyre

Det skal utvises forsiktighet når det byttes kombinasjonsbehandling fra ciklosporin, som påvirker enterohepatisk resirkulasjon av mykofenolsyre, til takrolimus, som ikke har denne effekten. Dette er fordi det kan føre til endringer i eksponeringen av mykofenolsyre. Legemidler som påvirker den enterohepatiske syklusen til mykofenolsyre, kan potensielt redusere plasmanivået og effekten av mykofenolsyre. Terapeutisk legemiddelovervåking av mykofenolsyre kan være hensiktsmessig når det byttes fra ciklosporin til takrolimus eller omvendt.

Andre interaksjoner som har ført til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (for eksempel aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, sulfametoksazol + trimetoprim, NSAIDer, ganciklovir og aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen sammen med takrolimus.

Ettersom behandling med takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, skal høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (for eksempel amilorid, triamteren og spironolakton) unngås (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og andre legemidler som øker serumkalium, slik som trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), da trimetoprim er kjent for å fungere som et kaliumsparende diuretika tilsvarende amilorid. Det anbefales å overvåke serumkalium nøye. Immunsuppressive midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under behandling med takrolimus kan være mindre effektivt. Bruk av levende vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra studier av mennesker viser at takrolimus kan krysse placenta. Begrensede data fra organtransplanterte pasienter viser ingen holdepunkter for økt risiko for bivirkninger på forløpet og utfallet av graviditeten ved behandling med takrolimus sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Tilfeller av spontanabortering er imidlertid rapportert. Per i dag foreligger det ingen andre relevante epidemiologiske data. Ved behov for behandling, kan takrolimus overveies hos gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ, og hvis fordelene oppveier risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåkning av det nyfødte barnet med hensyn til eventuelle

bivirkninger av takrolimus (spesielt effekt på nyrene). Det er risiko for prematur fødsel (< 37. uke) samt for hyperkalemi hos den nyfødte, men dette normaliseres imidlertid spontant. Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Takrolimus påvirker fertiliteten hos hannrotter (se pkt. 5.3).

Amming

Data fra studier av mennesker viser at takrolimus skilles ut i morsmelk. Skadelige effekter på barn som ammes, kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de behandles med takrolimus.

Fertilitet

Det ble observert en negativ effekt av takrolimus på mannlig fertilitet i form av redusert spermietall og -bevegelse hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Dette kan forsterkes hvis takrolimus tas samtidig med alkohol.

4.8 Bivirkninger

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

Mange av bivirkningene som er angitt nedenfor, er reversible og/eller responderer på dosereduksjon. Peroral administrering synes å være forbundet med lavere insidens av bivirkninger enn intravenøs bruk.

Liste over bivirkninger

Bivirkningene er angitt nedenfor etter frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimus, oftere økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generaliserte og lokaliserte infeksjoner kan forekomme.

Det er rapportert om tilfeller av CMV-infeksjon, BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos pasienter som ble behandlet med immunsuppressive midler, inkludert takrolimus.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

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

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytose, unormalt antall røde blodceller

Mindre vanlige: koagulopati, unormale koagulasjons- og blødningsanalyser, pancytopeni, nøytropeni

Sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi, trombotisk mikroangiopati

Ikke kjent: ren erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktiske reaksjoner er observert hos pasienter som får takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

Sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi

Vanlige: hypomagnesemi, hypofosfater, hypokalemi, hypokalsemi, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, nedsatt appetitt, metabolske acidoser, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, andre elektrolyttforstyrrelser

Mindre vanlige: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfater, hypoglykemi

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige: insomni

Vanlige: angstsymptomer, forvirring og desorientering, depresjon, nedstemthet, endringer i sinnsstemning, mareritt, hallusinasjon, psykiske lidelser

Mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: tremor, hodepine

Vanlige: anfall, forstyrret bevissthet, parestesier og dysestesier, perifere nevropatier, svimmelhet, svekket skriveevne, lidelser i nervesystemet

Mindre vanlige: koma, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, paralyse og parese, encefalopati, tale- og språkforstyrrelser, amnesi

Sjeldne: hypertoni

Svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

Vanlige: tåkesyn, fotofobi, øyesykdommer

Mindre vanlige: katarakt

Sjeldne: blindhet

Ikke kjent: optisk nevropati

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: tinnitus

Mindre vanlige: hypoakusis

Sjeldne: nevrosensorisk døvhhet

Svært sjeldne: nedsatt hørsel

Hjertesykdommer

Vanlige: iskemisk hjerte-karsykdom, takykardi

Mindre vanlige: ventrikelarytmi og hjertestans, hjertesvikt, kardiomyopati, ventrikelhypertrofi, supraventrikulær arytm, palpitasjoner

Sjeldne: perikardial effusjon

Svært sjeldne: *Torsades de Pointes*

Karsykdommer

Svært vanlige: hypertensjon

Vanlige: blødning, tilfeller av tromboemboli og iskemi, perifer vaskulær sykdom, vaskulær hypotensjonssykdom

Mindre vanlige: infarkt, dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: dyspné, parenkymatøs lungesykdom, pleuraeffusjon, faryngitt, hoste, nasal tiltetting og inflammasjon

Mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma

Sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: diaré, kvalme

Vanlige: gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon, gastrointestinale blødninger, stomatitt og ulcerasjon, ascites, oppkast, gastrointestinale og abdominale smerter, tegn og symptomer på dyspepsi, obstipasjon, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring, gastrointestinale tegn og symptomer

Mindre vanlige: paralytisk ileus, akutt og kronisk pankreatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming

Sjeldne: subileus, pankreatisk pseudocyste

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: kolestase og ikterus, hepatocellulær skade og hepatitt, kolangitt

Sjeldne: trombose i leverarterier, venookklusiv leversykdom

Svært sjeldne: leversvikt, stenose i galleveiene

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: pruritus, utslett, alopesi, akne, økt svetting

Mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet

Sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)

Svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: artralgi, muskelpasmer, smerte i ekstremiteter, ryggsmerte

Mindre vanlige: leddeykdommer

Sjeldne: nedsatt mobilitet

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige: nedsatt nyrefunksjon

Vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, oliguri, nekrose i nyretubuli, toksisk nefropati, vannlatingsforstyrrelser, symptomer i blære og uretra

Mindre vanlige: anuri, hemolytisk-uremisk syndrom

Svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: dysmenoré og metroragi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Mindre vanlige: multiorgansvikt, influensalignende sykdom, temperaturintoleranse, trykkende følelse i brystet, følelse av å være anspent, følelse av at noe er annerledes

Sjeldne: tørste, fall, tranghet i brystet, ulcus

Svært sjeldne: økt mengde fettfev

Ikke kjent: febril nøytropeni

Undersøkelser

Vanlige: forstyrrelser i leverenzymmer og funksjon, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning
Mindre vanlige: økt amylase i blodet, avvik på EKG-undersøkelser, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, forhøyet laktatdehydrogenase i blodet
Svært sjeldne: unormalt ekkokardiogram, forlenget QT på elektrokardiogram

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller uovervåket erstatning av vanlig formulering eller depotformulering av takrolimus er observert. Et antall av assosierte tilfeller av transplantatavstøtning er rapportert (frekvensen kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering. Det er rapportert om flere tilfeller av utilsiktet overdosering, og symptomene var blant annet tremor, hodepine, kvalme og oppkast, infeksjoner, urtikaria, letargi, økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, forhøyet kreatininkonsentrasjon i serum og økt konsentrasjon av alaninaminotransferase (ALAT).

Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering må generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

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

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

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

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

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøtning av transplantater. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, -3 og gamma-interferon) og ekspresjon av interleukin-2-reseptoren.

Resultater fra publiserte data fra andre primære organtransplantasjoner

Takrolimus er blitt en akseptert behandling som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av pankreas, lunge og tarm. I prospektive publiserte studier ble takrolimus undersøkt som primært immunsuppressivt middel hos cirka 175 pasienter etter lungetransplantasjon, 475 pasienter etter pankreastransplantasjon og 630 pasienter etter tarmtransplantasjon. Alt i alt ble det vist at sikkerhetsprofilen for takrolimus i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene, der takrolimus ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere insidens av akutte avstøtningsepisoder ble rapportert hos takrolimus- versus ciklosporinbehandlede pasienter (11,5 % kontra 22,6 %), og en lavere insidens av kronisk avstøtning, bronchiolitis obliterans syndrom (2,86 % kontra 8,57 %) ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen. 1-års overlevelsesrate var 80,8 % i takrolimusgruppen og 83 % i ciklosporingruppen (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

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

I en tilleggstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimusgruppen kontra 24 pasienter til ciklosporingruppen. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 nanogram/ml. 1-års overlevelsesrate var 73,1 % i takrolimusgruppen kontra 79,2 % i ciklosporingruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimusgruppen ved seks måneder (57,7 % kontra 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % kontra 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

Disse tre studiene viste like overlevelsesrater. Insidensen av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert om en signifikant lavere insidens av bronchiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

Det er utført en multisenterstudie med 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre, og som ble randomisert til takrolimus ($n = 103$) eller ciklosporin ($n = 102$). Initial peroral dose av takrolimus var per protokoll 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 nanogram/ml innen dag 5 og 5–10 nanogram/mL etter måned 6. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % kontra 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens nyreoverlevelse var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare seks takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av takrolimus til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelseshastighet for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var initial peroral dose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av elleve år.

En rekke nyskapinger, for eksempel teknikker for tidlig påvisning av EBV- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daclizumab, lavere initiale doser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 nanogram/ml og helt nylig bestråling av allograft, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen (Abu- Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos mennesker er det vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen. Etter peroral administrering av takrolimuskapsler oppnås maksimumskonsentrasjoner ($C_{\max}$) av takrolimus i blodet etter cirka 1–3 timer. Hos enkelte pasienter synes takrolimus å ha en kontinuerlig absorpsjon i en forlenget periode, noe som fører til en relativt flat absorpsjonsprofil. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus er i området 20–25 %.

Etter peroral administrering (0,30 mg/kg/døgn) til levertransplanterte pasienter ble "steady-state"-konsentrasjonen av takrolimus nådd i løpet av tre dager hos de fleste pasienter.

Hos friske personer er det vist at Adport 0,5 mg, 1 mg og 5 mg harde kapsler er bioekvivalente når de administreres i like doser.

Absorpsjonshastigheten og -graden av takrolimus er størst ved faste. Med mat til stede reduseres både absorpsjonshastigheten og -graden av takrolimus, med mest uttalt effekt etter et fettriikt måltid. Effekten av et karbohydratrikt måltid er mindre uttalt.

Hos stabile levertransplanterte pasienter ble biotilgjengeligheten av peroralt administrert takrolimus redusert ved administrering etter et måltid med moderat fettinnhold (34 % av energiinnholdet). Det ble vist en reduksjon i AUC (27 %) og $C_{\max}$ (50 %) og en økning i $t_{\max}$ (173 %) i fullblod.

I en studie med stabile nyretransplanterte pasienter som fikk takrolimus umiddelbart etter en standard kontinental frokost, var effekten på peroral biotilgjengelighet mindre uttalt. Det ble vist en reduksjon i AUC (2–12 %) og $C_{\max}$ (15–38 %) og en økning i $t_{\max}$ (38–80 %) i fullblod.

Absorpsjonen av takrolimus er ikke avhengig av gallen.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjonen i fullblod ved "steady-state".
Overvåking av bunnkonsentrasjonen i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon og eliminasjon

Hos mennesker kan fordelingen av takrolimus etter intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I den systemiske sirkulasjonen bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som gir et distribusjonsforhold mellom fullblods- og plasmakonsentrasjonen på cirka 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt (> 98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig serumalbumin og surt alfa-1-glykoprotein.

Takrolimus har utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady-state" basert på plasmakonsentrasjonen, er cirka 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er i gjennomsnitt 47,6 liter.

Takrolimus har lav clearance. Hos friske individer var gjennomsnittlig "total body clearance" (TBC) estimert fra fullblodkonsentrasjoner, 2,25 l/t. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterte pasienter var verdiene henholdsvis 4,1 l/t, 6,7 l/t og 3,9 l/t. Levertransplanterte barn har en TBC som er cirka det dobbelte av det levertransplanterte voksne har. Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høye clearanceverdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden for takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod cirka 43 timer. Hos levertransplanterte voksne og barn var gjennomsnittlig halveringstid henholdsvis 11,7 timer og 12,4 timer, sammenlignet med 15,6 timer hos nyretransplanterte voksne. Økte clearanceverdier medvirker til den kortere halveringstiden som er observert hos transplantasjonspasienter.

Metabolisme og biotransformasjon

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

Ekskresjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Ved intravenøs administrasjon av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter.

Høyeste blodkonsentrasjon nådd med disse dosene var over 150 ng/ml, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste middelkonsentrasjon observert med takrolimus ved klinisk transplantasjon.

Embryoføtal toksisitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksisitet hos morydyrene. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunndyrene, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst.

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

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Innhold i kapselen

Hypromellose (E464)
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Innhold i kapselskallet

0,5 mg kapsel

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaureat
Gult jernoksid (E 172)

0,75 mg kapsel

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)
Briljantblått FCF (E133)
Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Kaliumhydroksid (E 525)
Jernoksid, svart (E 172)

1 mg kapsel

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaureat
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

2 mg kapsel

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

Jernoksid, rødt (E 172)
Briljantblått FCF (E133)
Skjellakk (E 904)
Propylenglykol (E 1520)
Kaliumhydroksid (E 525)
Jernoksid, svart (E 172)

5 mg kapsel
Gelatin
Titandioksid (E 171)
Natriumlaurilsulfat
Sorbitanlaureat
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibelt med PVC (polyvinylklorid). Slang, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning av en suspensjon av Adport må ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter åpning av posen: 12 måneder. Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger i PVC/PE/PVdC/aluminium med tørkemiddel i foliepose.

Pakninger med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 og 100 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

0,5 mg: 08-5809

0,75 mg: 13-9454
1 mg: 08-5807
2 mg: 13-9453
5 mg: 08-5808

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

0,5 mg, 1 mg og 5 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 07.07.2010
Dato for siste fornyelse: 31.05.2014

0,75 mg og 2 mg:
Dato for første markedsføringstillatelse: 10.07.2014
Dato for siste fornyelse: 05.06.2019

10 OPPDATERINGSDATO

14.07.2022