

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder takrolimus 5 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje 200 mg og vannfri etanol 638 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske

Konsentratet er en klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat ved allogen lever-, nyre- eller hjertetransplantasjon.

Behandling av avstøting av allograft ved resistens mot andre immunsuppressive midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Prografbehandling krever nøye oppfølging ved tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr. Preparatet bør kun forskrives av, og endringer i den immunsuppressive behandlingen bør kun gjøres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter.

Generelt

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

Prograf kan administreres intravenøst eller oralt. Generelt bør doseringen startes oralt. Dersom det er nødvendig kan kapselinnholdet suspenderes i vann og gis via nasogastrisk sonde.

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

Dosering

Doseringsanbefalinger – Levertransplantasjon

Profylakse mot avstøting av transplantat – voksne

Oral Prografbehandling bør starte med 0,10-0,20 mg/kg/døgn, gitt som to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte ca. 12 timer etter avsluttet kirurgi.

Dersom dosen ikke kan administreres oralt pga. pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,01-0,05 mg/kg/døgn initieres som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Profylakse mot avstøting av transplantat – barn

En initial oral dose på 0,30 mg/kg/døgn bør administreres som to doser (f.eks. morgen og kveld). Dersom pasientens kliniske tilstand hindrer oral dosering, bør det gis en initial intravenøs dose på 0,05 mg/kg/døgn som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering i perioden etter transplantasjonen hos voksne og barn

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

Behandling av avstøting – voksne og barn

Økte Prografdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til behandling av avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet (f.eks. uttalte bivirkninger, se pkt. 4.8) kan det være nødvendig å redusere dosen av Prograf. Ved overgang til Prograf bør behandlingen starte med initialdosen som er anbefalt for primær immunsuppresjon.

For informasjon om overgang fra ciklosporin- til Prografbehandling, se under ”Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper” nedenfor.

Doseringsanbefalinger – Nyretransplantasjon

Profylakse mot avstøting av transplantat – voksne

Oral Prografbehandling bør starte med 0,20-0,30 mg/kg/døgn, gitt som to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi. Dersom dosen ikke kan administreres oralt pga. pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,05-0,10 mg/kg/døgn initieres som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Profylakse mot avstøting av transplantat – barn

En initial oral dose på 0,30 mg/kg/døgn bør administreres som to doser (f.eks. morgen og kveld). Dersom pasientens kliniske tilstand hindrer oral dosering, bør det gis en initial intravenøs dose på 0,075-0,100 mg/kg/døgn som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering i perioden etter transplantasjonen hos voksne og barn

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

Behandling av avstøting – voksne og barn

Økte Prografdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til behandling av avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet (f.eks. uttalte bivirkninger, se pkt. 4.8) kan det være nødvendig å redusere dosen av Prograf. Ved overgang til Prograf bør behandlingen starte med initialdosen som er anbefalt for primær immunsuppresjon.

For informasjon om overgang fra ciklosporin- til Prografbehandling, se under ”Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper” nedenfor.

Doseringsanbefalinger – Hjertetransplantasjon

Profylakse mot avstøting av transplantat – voksne

Prograf kan brukes med antistoffinduksjon (gjør det mulig å utsette start av behandling med Prograf) eller alternativt, hos klinisk stabile pasienter uten antistoffinduksjon. Etter antistoffinduksjon bør oral Prografbehandling starte med en dose på 0,075 mg/kg/døgn, gitt som to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte innen fem dager etter avsluttet kirurgi, så snart pasientens kliniske tilstand er stabilisert. Dersom dosen ikke kan administreres oralt på grunn av

pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,01-0,02 mg/kg/dag startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Det er publisert en alternativ strategi der takrolimus ble gitt oralt i løpet av 12 timer etter transplantasjon. Denne tilnærmingen ble beholdt pasienter uten forstyrrelser i organfunksjon (f.eks. forstyrrelse i nyrefunksjon). Hvis dette var tilfelle ble en initial oral dose av takrolimus på 2-4 mg/dag brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil og kortikosteroider eller i kombinasjon med sirolimus og kortikosteroider.

Profylakse mot avstøting av transplantat – barn

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

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

Etter antistoffinduksjon, og hvis Prografbehandling initieres oralt, er anbefalt startdose 0,10-0,30 mg/kg/døgn, gitt som to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dosejustering i perioden etter transplantasjonen hos voksne og barn

Prografdosene 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 avstøting – voksne og barn

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

Til voksne pasienter som går over til Prograf, bør det gis en initial oral dose på 0,15 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Til barn som går over til Prograf, bør det gis en initial oral dose på 0,20-0,30 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

For informasjon om overgang fra ciklosporin- til Prografbehandling, se under "Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper" nedenfor.

Doseringsanbefalinger – behandling av avstøting, andre transplanterte organer

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

Dosejusteringer hos spesielle pasientgrupper

Pasienter med leversvikt

Hos pasienter med alvorlig leversvikt kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene i blodet innenfor det anbefalte området.

Pasienter med nyresvikt

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

Forsiktighet bør utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til Prografbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Prografbehandling bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen og pasientens kliniske tilstand. Dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet bør administrering av Prograf utsettes. I praksis har Prografbehandling vært igangsatt 12-24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgang til Prograf fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Anbefalinger vedrørende optimale bunnkonsentrasjoner ("trough") i fullblod

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtningsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient.

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

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

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blodet holdes under 20 ng/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av fullblodkonsentrasjoner.

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

Administrasjonsmåte

Konsentratet skal brukes til intravenøs infusjon kun etter fortynning i en egnet bæreropløsning. Konsentrasjonen på infusjonsvæsken bør være i området 0,004-0,100 mg/ml. Det totale infusjonsvolumet over en 24 timers periode bør være i området 20-500 ml. Den fortynnede infusjonsvæsken bør ikke gis som bolus (se pkt. 6.6).

Varighet av behandlingen

Pasienten bør overføres fra intravenøs til oral behandling så snart tilstanden tillater det. Intravenøs behandling bør ikke vare mer enn 7 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller andre makrolider.

Overfølsomhet overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, spesielt polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje eller forbindelser med lignende struktur.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I den første perioden etter transplantasjonen bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk og visuell status, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner.

Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Substanser med potensial for interaksjon

Hemmere eller induktorer av CYP3A4 bør ikke administreres samtidig med takrolimus før en spesialist innen transplantasjon har blitt spurt til råds, på grunn av muligheten for legemiddelinteraksjon som kan føre til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting eller toksisitet (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere kan øke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, noe som kan føre til alvorlige bivirkninger, blant annet nefrotoksitet, nevrotoksitet og QT-forlengelse. Det anbefales at samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere (som ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) sammen med takrolimus unngås. Hvis det ikke kan unngås, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes hyppig fra de første dagene etter den samtidige administreringen, under tilsyn av en spesialist innen transplantasjon, slik at takrolimUSDosen kan justeres etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen. Nyrefunksjon, EKG inkludert QT-intervall og pasientens kliniske tilstand bør også overvåkes nøye. Dosejusteringer må baseres på situasjonen til hver enkelt pasient. Det kan være behov for en umiddelbar dosereduksjon på starttidspunktet for behandlingen (se pkt. 4.5).

På lignende måte kan seponering av CYP3A4-hemmere påvirke metabolismehastigheten til takrolimus og føre til subterapeutisk takrolimuskonsentrasjon i blodet. Seponering krever derfor nøye overvåking og tilsyn fra en spesialist innen transplantasjon.

CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer kan føre til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet, noe som kan øke risikoen for avstøting av transplantatet. Det anbefales at samtidig bruk av sterke CYP3A4 induktorer (som rifampicin, fenytoin, karbamazepin) sammen med takrolimus unngås. Hvis det ikke kan unngås, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes hyppig fra de første dagene etter den samtidige administreringen, under tilsyn av en spesialist innen transplantasjon, slik at takrolimUSDosen kan justeres etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen. Transplantatfunksjonen bør også overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

På lignende måte kan seponering av CYP3A4-induktorer påvirke metabolismehastigheten til takrolimus og føre til supratherapeutisk takrolimuskonsentrasjon i blodet. Seponering krever derfor nøye overvåking og tilsyn fra en spesialist innen transplantasjon.

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).

Naturlegemidler

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (*Hypericum perforatum*) eller andre naturlegemidler bør unngås ved bruk av Prograf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert klinisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksitet (se pkt. 4.5).

Andre interaksjoner

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

Høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Visse kombinasjoner av takrolimus med legemidler kjent for å ha nefrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Vaksinasjon

Immunosuppressiva kan påvirke responsen på vaksinasjon, og vaksinasjon kan ha redusert effekt under behandling med takrolimus. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

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 dosereduksjon vurderes hvis nefrotoksisitet oppstår.

Gastrointestinale lidelser

Gastrointestinal perforasjon har blitt rapportert hos pasienter behandlet med takrolimus. Siden gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, skal adekvat behandling vurderes umiddelbart etter at det oppstår mistenkte symptomer eller tegn.

Fordi konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder av diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder av diaré.

Hjertelidelser

Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopater, er observert. De fleste tilfellene har vært reversible og har hovedsakelig forekommet hos barn der bunnkonsentrasjonene 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 eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko, spesielt små barn og pasienter som får kraftig immunosuppressiv behandling, overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG, både før og etter transplantasjonen (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9-12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Prografdosen eller bytte til annen immunosuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, iberegnet pasienter med QT-forlengelse, kongestiv hjertesykdom, bradyarytmier og unormale elektrolytt nivåer i egen eller familiens sykehistorie. Forsiktighet må også utvises hos pasienter ved diagnostisert eller mistenkt medfødt lang QT-tid-syndrom (LQTS) eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig behandles med legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, indusere unormale elektrolytt nivåer eller som er kjent for å øke eksponeringen for takrolimus (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som er behandlet med Prograf har utviklet Epstein-Barr-virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). Pasienter som overføres til Prografbehandling 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 bør EBV-VCA-serologien derfor fastslås før behandlingen med Prograf igangsettes. Det anbefales nøye monitorering ved hjelp av 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 immunosuppressive midler bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor, på grunn av mulig risiko for maligne endringer i huden.

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

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene tilfriskner 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 immunsuppressiva, inkludert Prograf, 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, som leger bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret lever- eller nyrefunksjon, eller neurologiske symptomer. Forebygging og behandling skal være i overensstemmelse med gjeldende kliniske retningslinjer.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inkludert hemolytisk uremisk syndrom (HUS) og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP))

Diagnosen TMA, inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hemolytisk uremisk syndrom (HUS), som noen ganger fører til nyresvikt eller fatalt utfall, bør vurderes hos pasienter med hemolytisk anemi, trombocytopeni, fatigue, fluktuerende neurologiske manifestasjoner, nedsatt nyrefunksjon og feber. Hvis TMA blir diagnostisert er umiddelbar behandling nødvendig, og seponering av takrolimus bør vurderes etter behandlende leges skjønn.

Samtidig administrering av takrolimus med en mTOR-hemmer (mammalian Target of rapamycin) (f.eks. sirolimus, everolimus) kan øke risikoen for trombotisk mikroangiopati (inkludert hemolytisk uremisk syndrom og trombotisk trombocytopenisk purpura).

Erytroaplasi

Tilfeller med erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Hjelpestoffer

Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske inneholder polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje, som er rapportert å forårsake anafylaktiske reaksjoner. Forsiktighet må derfor utvises hos pasienter som tidligere har fått preparater som inneholder derivater av polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje, enten som intravenøs injeksjon eller infusjon, og hos pasienter som er disponerte for allergi. Risikoen for anafylaksi kan reduseres ved langsom infusjon av rekonstituert Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske eller ved å gi behandling med antihistamin på forhånd. Pasientene skal observeres tett i de første 30 minuttene av infusjonen med tanke på mulig anafylaktoid reaksjon. Dette legemidlet inneholder 638 mg alkohol (etanol) i 5 mg/ml intravenøs infusjonsoppløsning. Dette tilsvarer 16 ml øl eller 7 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Dersom rekonstituert Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske ved et uhell administreres arterielt eller perivasalt, kan dette forårsake irritasjon på injeksjonsstedet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolske interaksjoner

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av legemidler eller naturlegemidler som er kjent for å hemme eller inducere CYP3A4, kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet. På lignende måte kan seponering av slike legemidler eller naturlegemidler påvirke metabolismehastigheten til takrolimus og dermed takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Farmakokinetiske studier tyder på at økningen i takrolimuskonsentrasjonen i blodet ved samtidig administrering av CYP3A4-hemmere hovedsakelig er et resultat av økt oral biotilgjengelighet av takrolimus på grunn av at gastrointestinal metabolisme hemmes. Effekten på leverclearance er mindre uttalt.

Det anbefales på det sterkeste å overvåke takrolimuskonsentrasjonen i blodet nøye under tilsyn av en spesialist innen transplantasjon, samt å overvåke transplantatfunksjon, QT-forlengelse (med EKG), nyrefunksjon og andre bivirkninger, inkludert nevrotoksisitet, hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP3A4-metabolismen, og å justere eller avbryte dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.2 og 4.4). Tilsvarende bør pasienter overvåkes nøye når takrolimus brukes samtidig med flere substanser som påvirker CYP3A4, da disse kan ha en forsterkende eller begrensende effekt på eksponeringen for takrolimus.

Legemidler som påvirker takrolimus, er oppgitt i tabellen nedenfor. Eksempelene på interaksjon mellom legemidler er ikke ment å være fullstendige eller uttømmende. For hvert legemiddel som administreres samtidig med takrolimus, bør man derfor lese preparatomtalen for å få informasjon om metabolismevei, interaksjonsveier, mulig risiko og bestemte forholdsregler man bør ta ved samtidig administrering.

Legemidler som har effekt på takrolimus

Legemidlets/substansens klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjus	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksisitet, QT-forlengelse) [se pkt. 4.4].	Unngå grapefrukt eller grapefruktjus
Ciklosporin	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod. I tillegg kan det forekomme synergistiske/additive nefrotoksiske effekter.	Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås [se pkt. 4.4].
Legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter: aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, sulfametoksazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, aciklovir,	Kan forsterke de nefrotoksiske eller nevrotoksiske effektene til takrolimus.	Samtidig bruk av takrolimus sammen med legemidler kjent for å ha nefrotoksiske effekter bør unngås. Når samtidig administrering ikke kan unngås, bør nyrefunksjonen og andre bivirkninger overvåkes og takrolimUSDosen justeres om

Legemidlets/substansens klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet		nødvendig.
Sterke CYP3A4-hemmere: antimykotiske midler (f.eks. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (f.eks. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinasjonen av ombitasvir og paritaprevir med ritonavir, brukt med eller uten dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forsterkeren kobicistat og kinasehemmerne idelalisib, ceritinib. Sterke interaksjoner har også vært observert med makrolidantibiotikumet erytromycin.	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksisitet, nevrotoksisitet, QT-forlengelse), noe som krever nøye overvåking [se pkt. 4.4]. Rask og kraftig økning av takrolimuskonsentrasjonen kan forekomme så tidlig som 1-3 dager etter samtidig administrering, på tross av umiddelbar reduksjon av takrolimUSDosen. Den samlede eksponeringen for takrolimus kan være > 5 ganger så stor. Ved samtidig administrering av ritonavirkombinasjoner kan takrolimuseksponeringen være > 50 ganger så stor. Hos nesten alle pasienter kan det være behov for en reduksjon av takrolimUSDosen, og midlertidig seponering av takrolimus kan også være nødvendig. Effekten på konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan vedvare i flere dager etter at den samtidige administreringen er fullført.	Det anbefales at samtidig bruk unngås. Hvis samtidig administrering av en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, bør det vurderes å droppe takrolimUSDosen på startdagen for den sterke CYP3A4-hemmeren. Gjenoppta takrolimus neste dag med en redusert dose basert på konsentrasjonen av takrolimus i blodet. Endringer i både takrolimUSDosen og/eller doseringshyppigheten bør tilpasses den enkelte pasienten og justeres etter behov på grunnlag av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, som bør vurderes ved oppstart, overvåkes hyppig under behandlingen (fra de første dagene) og evalueres på avslutningstidspunktet for CYP3A4-hemmeren og etterpå. Ved avslutning skal hensiktsmessig dose og doseringshyppighet av takrolimus baseres på konsentrasjonen av takrolimus i blodet. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
Moderate eller svake CYP3A4-hemmere: antimykotiske midler (f.eks. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (f.eks. azitromycin), kalsiumkanalblokkere (f.eks. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinyløstradiol, lansoprazol, omeprazol, de antivirale HCV-midlene elbasvir/grazoprevir og glekaprevir/pibrentasvir, det antivirale CMV-midlet letermovir og	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksisitet, QT-forlengelse) [se pkt. 4.4]. Det kan forekomme en rask økning av takrolimuskonsentrasjonen.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod hyppig, fra de første dagene etter den samtidige administreringen. Reduser takrolimUSDosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.

Legemidlets/substansens klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
tyrosinkinasehemmerne nilotinib, krizotinib og imatinib og (kinesiske) naturlegemidler som inneholder uttrekk fra <i>Schisandra sphenanthera</i>		
<i>In vitro</i> har følgende substanser blitt påvist å være mulige hemmere av takrolimusmetabolismen: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen.	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksisitet, QT-forlengelse) [se pkt. 4.4].	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og reduser takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
Sterke CYP3A4-induktorer: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller prikkperikum (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting [se pkt. 4.4]. Maksimal effekt på konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan oppnås 1-2 uker etter samtidig administrering. Effekten kan vedvare 1-2 uker etter at behandlingen er fullført.	Det anbefales at samtidig bruk unngås. Hvis det ikke kan unngås, kan pasientene ha behov for å få økt takrolimusdosen. Endringer i takrolimusdosen skal tilpasses den enkelte pasienten og justeres etter behov på grunnlag av bunnkonsentrasjonen av takrolimus, som bør vurderes ved oppstart, overvåkes hyppig under behandlingen (fra de første dagene) og evalueres på avslutningstidspunktet for CYP3A4-induktoren og etterpå. Ved avslutning av CYP3A4-induktoren må takrolimusdosen kanskje justeres gradvis. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.
Moderate CYP3A4-induktorer: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; svake CYP3A4-induktorer: flukloksacillin	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.
Kasprofungin	Kan redusere bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for avstøting. Interaksjonsmekanismen har ikke blitt fastslått.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og øk takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk transplantatfunksjonen nøye.
Cannabidiol (P-gp-hemmer)	Det er rapportert om økt takrolimuskonsentrasjon i blod ved samtidig bruk av	Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av takrolimus og cannabidiol, med

Legemidlets/substansens klasse eller navn	Effekt av legemiddelinteraksjon	Anbefalinger om samtidig administrering
	takrolimus og cannabidiol. Dette kan skyldes hemming av intestinal P-glykoprotein, som fører til økt biotilgjengelighet av takrolimus.	nøye overvåking av bivirkninger. Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og juster takrolimusdosen dersom nødvendig [se pkt. 4.2 og 4.4].
Legemidler med kjent høy affinitet for plasmaproteiner, f.eks.: ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), perorale antikoagulanter, perorale antidiabetika	Takrolimus bindes i stor grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre virkestoffer som er kjent for å ha høy affinitet for plasmaproteiner, bør tas i betraktning.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og juster takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2].
Prokinetiske legemidler: metoklopramid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroksid	Kan øke bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod og øke risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nevrotoksitet, QT-forlengelse).	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og reduser takrolimusdosen om nødvendig [se pkt. 4.2]. Overvåk nyrefunksjon, EKG med tanke på QT-forlengelse, og andre bivirkninger nøye.
Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider	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.
Høye doser av prednisolon eller metylprednisolon	Kan påvirke (øke eller redusere) takrolimuskonsentrasjonen i blodet når de administreres for å behandle akutt avstøting.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og juster takrolimusdosen om nødvendig.
Direktevirkende antiviral (DAA) behandling	Kan påvirke farmakokinetikken til takrolimus gjennom endringer i leverfunksjonen under DAA-behandlingen, knyttet til clearance av hepatittvirus. Det kan forekomme en reduksjon av takrolimuskonsentrasjonen i blodet. Det CYP3A4-hemmende potensialet som noen DAA-er har, kan imidlertid motvirke denne effekten eller føre til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet.	Overvåk bunnkonsentrasjonen av takrolimus i fullblod, og juster takrolimusdosen om nødvendig for å sikre fortsatt effekt og sikkerhet.

Samtidig administrering av takrolimus med en mTOR-hemmer (mammalian Target of rapamycin) (f.eks. sirolimus, everolimus) kan øke risikoen for trombotisk mikroangiopati (inkludert hemolytisk uremisk syndrom og trombotisk trombocytopenisk purpura) (se pkt. 4.4).

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller 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.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP3A4 kan derfor påvirke metabolismen til 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 bør 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 blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Data som foreligger 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 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.

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus kan krysse placenta. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko for uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av spontanaborter. Per i dag foreligger det ingen andre relevante epidemiologiske data. På grunn av behovet 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 overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker). Det er også risiko 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).

Amming

Humane data viser at takrolimus skilles ut i morsmelk. Skadelige effekter på barn som ammes kan ikke utelukkes, og kvinner bør derfor ikke amme mens de får behandling med Prograf.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive legemidler kan ofte være vanskelig å fastlegge 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. Oral administrering synes å være forbundet med lavere insidens av bivirkninger enn intravenøs bruk.

Bivirkningene er listet 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 ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som velkjent for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimus ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozo-). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme.

Tilfeller av CMV-infeksjon, BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Prograf.

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 takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	anemi, leukopeni, trombocytopeni, leukocytose, unormalt antall røde blodceller
Mindre vanlige:	koagulopati, avvik i koagulasjons- og blødnings tester, pancytopeni, nøytropeni, trombotisk mikroangiopati
Sjeldne:	trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
Ikke kjent:	erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi, febril nøytropeni

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, hypofosfatemi, hypokalemi, hypokalsemi, hyponatremi, væskeoverbelastning, hyperurikemi, nedsatt appetitt, metabolske acidoser, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, andre elektrolyttforstyrrelser
Mindre vanlige:	dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatemi, hypoglykemi

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige:	insomnia
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
 Ikke kjent: posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Øyesykdommer

Vanlige: tåkesyn, fotofobi, øyesykdommer
 Mindre vanlige: katarakt
 Sjeldne: blindhet
 Ikke kjent: optisk nevropati

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: tinnitus
 Mindre vanlige: hypakusis
 Sjeldne: nevrosensorisk døvhhet
 Svært sjeldne: nedsatt hørsel

Hjertesykdommer

Vanlige: iskemisk hjerte-/karsykdom, takykardi
 Mindre vanlige: ventrikkelarytmi og hjertestans, hjertesvikt, kardiomyopati, ventrikkelhypertrofi, supraventrikulær arytmi, 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, pleural effusjon, 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, muskelspasmer, smerte i ekstremiteter, ryggsmerte
Mindre vanlige: leddsykdommer
Sjeldne: nedsatt bevegelighet

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 livmorsblødninger

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, sammensnøring i brystet, ulcus
Svært sjeldne: økt mengde fettvev

Undersøkelser

Svært vanlige: unormale leverfunksjonstester
Vanlige: forstyrrelser i leverenzymene og -funksjon, økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning
Mindre vanlige: økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet
Svært sjeldne: avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Smerter i ekstremitetene har blitt beskrevet i flere publiserte kasusrapporter som del av kalsineurinhemmerindusert smertesyndrom (CIPS). Dette viser seg typisk som bilateral og symmetrisk, alvorlig, oppadstigende smerte i underekstremitetene og kan være forbundet med supratherapeutiske nivåer av takrolimus. Syndromet kan respondere på reduksjon av takrolimusdosen. I noen tilfeller har det vært nødvendig å bytte til alternativ immunsuppresjon.

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. Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert, og symptomene var tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi, økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet og forhøyet kreatininkonsentrasjon i serum, og økte konsentrasjoner av alaninaminotransferase (ALAT).

Det finnes ingen spesifikk motgift mot Prograf. Ved overdosering bør 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 kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved oral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være til nytte hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding 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 inhibering 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 både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøtning av transplantat. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig

B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, -3 og γ -interferon) og ekspresjon av interleukin-2-reseptoren.

Resultater fra publiserte data fra andre primære organtransplantasjoner

Prograf har 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 etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Alt i alt ble det vist at sikkerhetsprofilen for takrolimus 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 oral 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 % versus 22,6 %), og en lavere insidens av kronisk avstøtning, bronchiolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjonen (2,86 % versus 8,57 %). 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 versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og oral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10-20 ng/ml. 1-års overlevelsesrate var 83 % i takrolimus- 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 et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporingruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og oral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1-0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12-15 ng/ml. 1-års overlevelsesrate var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De 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 en signifikant lavere insidens av bronchiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie med 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre ble randomisert til takrolimus- (n=103) eller ciklosporinbehandling (n=102). Initial oral dose av takrolimus var per protokoll 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8-15 ng/ml innen dag 5 og 5-10 ng/ml etter måned 6. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplantatet var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 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 overlevelsesrate 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 oral dose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapinge, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daclizumab, lavere initiale doser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10-15 ng/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, 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

Det vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Etter oral administrering av Prograf kapsler oppnås maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) av takrolimus i blodet etter ca. 1-3 timer. Hos noen pasienter synes takrolimus å ha en kontinuerlig absorpsjon i en forlenget periode, noe som resulterer i en relativt flat absorpsjonsprofil. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt administrert takrolimus er i området 20–25 %.

Etter oral administrering (0,30 mg/kg/døgn) til levertransplanterte pasienter ble ”steady state”-konsentrasjonen av Prograf nådd i løpet av 3 dager hos de fleste pasientene.

Hos friske personer er det vist at Prograf 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 fettrikt måltid. Effekten av et karbohydratrikt måltid er mindre uttalt.

Hos stabile levertransplanterte pasienter ble biotilgjengeligheten av oralt administrert Prograf redusert når det ble gitt 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 Prograf umiddelbart etter en standard kontinental frokost, var effekten på oral 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 Prograf er ikke avhengig av gallen.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i fullblod ved ”steady state”.

Monitorering av bunnkonsentrasjoner i fullblod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon og eliminasjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i et distribusjonsforhold mellom fullblods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady state" basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på fullblodsdata er ca. 47,6 liter.

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

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i fullblod ca. 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 (CYP3A4) og cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). 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 oral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i fæces. Ca. 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urinen. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og fæces. 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 i 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 en dose på 0,1 til 1,0 mg/kg, er det observert QT-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 Prograf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksisitet hos mordyrene. 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 fertilitet hos hanndyrene, i form av redusert spermietall og -bevegelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Polyoksyetylenhydrogenert ricinusolje

Vannfri etanol.

6.2 Uforlikeligheter

Ved fortynning må ikke dette medisinske produktet blandes med andre medisinske produkter unntatt de som er nevnt i seksjon 6.6.

Takrolimus absorberes av PVC-plast. Slanges, sprøyter og annet utstyr som brukes ved tilberedning og administrering av Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske må ikke inneholde PVC.

Takrolimus er ustabil ved alkaliske forhold. Blanding av rekonstituert Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske med andre legemidler som gir klare alkaliske oppløsninger (f.eks. aciklovir og ganciklovir) bør unngås.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet har blitt vist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis ikke, er lagringstid og andre forhold brukers ansvar og er normalt ikke lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynning er foretatt under kontrollerte og aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullen i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml konsentrat for infusjonsvæske i 2ml, type I Ph. Eur. klar farveløs glassampulle.

Hver kartong inneholder 10 ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

På grunn av den immunsuppressive effekten til takrolimus skal injeksjonsvæske, pulver eller granulat fra takrolimusformuleringene ikke innåndes eller komme i direkte kontakt med hud eller slimhinner under tilberedningen. Dersom slik kontakt forekommer, skal huden vaskes og det berørte øyet eller de berørte øynene skylles.

Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske må ikke injiseres ufortynnet.

Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske skal fortynnes i glukose 50 mg/ml infusjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml infusjonsvæske i polyetylen-, polypropylen- eller glassflasker, men ikke i PVC-beholdere (se pkt. 6.2). Kun oppløsninger som er klare og fargeløse skal brukes.

Konsentrasjonen i infusjonsvæsken skal ligge i området 0,004 - 0,100 mg/ml. Det totale infusjonsvolumet i en 24-timersperiode skal være 20 - 500 ml.

Oppløsningen skal ikke gis som en bolusinjeksjon.

Ikke anvendt konsentrat til infusjonsvæske i en åpen ampulle eller ikke anvendt rekonstituert oppløsning bør destrueres umiddelbart i overensstemmelse med lokale krav for å unngå kontaminering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma a/s
Arne Jacobsens Allé 15
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

94-1703

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 juli 1997
Dato for siste fornyelse: 27 november 2007

10. OPPDATERINGSDATO

16.11.2022