

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Advagraf (Heilsa) 1 mg forðahylki, hörð

Advagraf (Heilsa) 3 mg forðahylki, hörð

2. INNIHALDSLÝSING

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 102,17 mg laktósa.

Prentblekið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur vott af sojalesitíni (0,48% af heildarsamsetningu prentbleks).

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 3 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 306,52 mg laktósa.

Prentblekið sem notað er til að merkja hylkið inniheldur vott af sojalesitíni (0,48% af heildarsamsetningu prentbleks).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðahylki, hart.

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Gelatínhylki með „1 mg“ áprentað í rauðum lit á hvíta hylkislokið og „★ 677“ á appelsínugula hylkisbotninn, sem inniheldur hvítt duft.

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Gelatínhylki með „3 mg“ áprentað í rauðum lit á appelsínugula hylkislokið og „★ 637“ á appelsínugula hylkisbotninn, sem inniheldur hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn líffærahöfnun við ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum nýrna- og lifrarþegum.

Meðferð gegn höfnun eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki svara meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Advagraf er lyfjaform með takrólímus til inntöku einu sinni á sólarhring. Meðferð með Advagraf krefst nákvæms eftirlits af hálfu starfsfólks með viðeigandi þekkingu og búnað. Aðeins lækna með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og meðferð líffæraþega skulu ávísa þessu lyfi og gera breytingar á ónæmisbælandi meðferð.

Ekki á að skipta yfir í önnur lyfjaform með takrólímus til inntöku án klíníks eftirlits. Hættulegt er að skipta yfir í önnur lyfjaform með takrólímus til inntöku með mismunandi losunareiginleika af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Það getur leitt til höfnunar ígrædds líffæris eða aukinnar tíðni aukaverkana, meðal annars of lítillar eða of mikillar ónæmisbælingar vegna klíníks mikilvægs munar á altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus af viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta lyfjaformi eða meðferð nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Eftir að skipt hefur verið yfir á hvaða annað lyfjaform sem er, verður að fylgjast náið með meðferðinni og aðlaga skammta til að tryggja að altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus sé viðhaldið.

Skammtar

Ráðlagðir upphafsskammtar, sem tilteknir eru hér fyrir neðan, eru eingöngu ætlaðir til leiðbeiningar. Advagraf er venjulega gefið samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum fljótlega eftir aðgerð (initial post-operative period). Skammtur getur verið mismunandi eftir því hvaða meðferðaráætlun er valin til ónæmisbælingar. Skammta Advagraf skal aðallega byggja á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með aðstoð blóðþétnimælinga (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lyfjameðferð“). Ef klínísk einkenni höfnunar eru greinileg ætti að íhuga breytingu á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Hjá nýrna- og lifrarþegum sem voru að gangast í fyrsta sinn undir ígræðslu (*de novo*) var AUC_{0-24} fyrir takrólímus vegna Advagraf á 1. degi 30% lægra en vegna samsvarandi skammta af hylkjum með hraða losun (Prograf), en 50% lægra hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu. Á 4. degi er altæk (systemic) útsetning, mæld sem lágbéttni, svipuð fyrir bæði lyfjaformin hjá bæði nýrna- og lifrarþegum. Mælt er með nákvæmu og tíðu eftirliti með lágbéttni takrólímus á fyrstu tveimur vikum eftir ígræðslu við notkun Advagraf, til að tryggja nægilega útsetningu fyrir lyfinu strax eftir ígræðslu (immediate post-transplant period). Þar sem takrólímus er efni með litla úthreinsun getur skammtaaðlögun Advagraf tekið nokkra daga, áður en jafnvægi er náð.

Til að bæla höfnun við ígræðslu þarf að viðhalda ónæmisbælingu; þar af leiðandi er ekki hægt að setja nein mörk á lengd meðferðar með inntöku.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra

Meðferð með Advagraf skal hefja með 0,20 - 0,30 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur. Skammtar Advagraf eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð sem byggir á Advagraf. Breytt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar

Meðferð með Advagraf skal hefja með 0,10 - 0,20 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf um það bil 12-18 klst. eftir að aðgerð lýkur. Skammtar Advagraf eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð með Advagraf. Bætt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Skipti úr notkun Prograf í Advagraf

Hjá ósamgena líffæraþegum, sem hafa tekið Prograf hylki tvisvar sinnum á sólarhring og þurfa að skipta yfir í Advagraf sem tekið er einu sinni á sólarhring, skulu skiptin byggja á 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringsskömmum. Advagraf á að gefa að morgni.

Hjá stöðugum sjúklingum sem skiptu úr Prograf hylkjum (tvisvar sinnum á sólarhring) í Advagraf (einu sinni á sólarhring) á grundvelli 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringsskammta, var altæk (systemic) útsetning fyrir takrólímus (AUC_{0-24}) um 10% minni fyrir Advagraf en Prograf. Samband milli lágbéttni takrólímus (C_{24}) og altæktrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað fyrir Advagraf og fyrir Prograf. Þegar skipt er úr Prograf hylkjum í Advagraf á að mæla lágbéttni takrólímus áður en skiptin

fara fram og innan tveggja vikna eftir skiptin. Eftir skiptin á að mæla lágbéttni takrólímus og aðlaga skammta ef nauðsynlegt er, til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið. Breyta skal skömmtum til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið.

Skipti úr ciklósporíni í takrólímus

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar eru látnir skipta úr meðferð er byggir á ciklósporíni í meðferð er byggir á takrólímus (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki er mælt með samsettri lyfjagjöf ciklósporíns og takrólímus. Hefja skal meðferð með Advagraf að undangengnu mati á þéttni ciklósporíns í blóði og klínísku ástandi sjúklings. Fresta skal lyfjagjöf ef um er að ræða háa þéttni ciklósporíns í blóði. Almennt hefur meðferð með takrólímus verið hafin 12 - 24 klst. eftir að meðferð með ciklósporíni er hætt. Fylgjast skal áfram með þéttni ciklósporíns í blóði eftir skiptin, þar sem úthreinsun ciklósporíns gæti orðið fyrir áhrifum.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris

Stækkun skammta takrólímus, stuðningsmeðferð með barksterum og stuttum meðferðarlutum með ein/fjölklónamótefnum hefur verið beitt við meðferð höfnunareinkenna. Komi fram merki um eiturverkun, t.d. miklar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), getur þurft að minnka skammt Advagraf.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarágræðslu

Við skipti úr öðru ónæmisbælandi lyfi í Advagraf, sem tekið er einu sinni á sólarhring, skal hefja meðferð með ráðlögðum upphafsskammti til inntöku, annars vegar við nýrnaígræðslu og hins vegar við lifrarágræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð við höfnun.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir hjartaígræðslu

Hjá fullorðnum sjúklingum, sem skipta yfir í Advagraf skal gefa upphafsskammt til inntöku, 0,15 mg/kg/sólarhring einu sinni á sólarhring, að morgni.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir aðrar ósamgena líffæraígræðslur

Enda þótt engin klínísk reynsla sé af notkun Advagraf hjá sjúklingum eftir lungna-, bris- og garnaígræðslu hefur Prograf verið notað í 0,10 til 0,15 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku hjá sjúklingum eftir lungnaígræðslu, hjá sjúklingum eftir brisígræðslu í 0,2 mg/kg/sólarhring upphafsskammti og eftir garnaígræðslu í 0,3 mg/kg/sólarhring upphafsskammti.

Eftirlit með lyfjameðferð

Skömmun skal fyrst og fremst byggð á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með aðstoð mælinga á lágbéttni takrólímus í heilblóði.

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmun eru nokkur ónæmispróf fánleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttnigildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum. Samband milli lágbéttni (C_{24}) takrólímus og altækrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað milli lyfjaformanna tveggja, Advagraf og Prograf.

Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í blóði á tímabilinu eftir ígræðsluna. Ákvarða skal lágbéttni takrólímus um það bil 24 klst. eftir inntöku Advagraf, rétt fyrir næsta skammt. Ráðlagt er að gera tíðar mælingar á lágbéttni á fyrstu tveimur vikunum eftir ígræðslu og síðan með reglulegu millibili meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Einnig á að fylgjast náið með lágbéttni takrólímus í blóði eftir skipti úr Prograf í Advagraf, breytingar á skömmtum, breytingar á ónæmisbælandi meðferð og samhliða gjöf lyfja sem geta breytt þéttni takrólímus í heilblóði (sjá kafla 4.5). Tíðni blóðþéttnimælinga skal byggja á klínískri þörf. Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun geta liðið nokkrir dagar áður en því jafnvægi, sem stefnt er að í meðferð með Advagraf, er náð.

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til að árangur geti náðst við meðferð meirihluta sjúklinga ef lágbéttni takrólímus í blóði er haldið undir 20 ng/ml. Nauðsynlegt er að hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins við mat á þéttni í heilblóði.

Í klínískri meðferð hefur lágbéttni í heilblóði almennt verið á bilinu 5 - 20 ng/ml hjá lifrarþegum og 10 - 20 ng/ml hjá nýrna- og hjartaþegum stuttu eftir aðgerð. Meðan á viðhaldsmeðferð stendur hefur þéttni í blóði almennt verið á bilinu 5 - 15 ng/ml hjá lifrar-, nýrna- og hjartaþegum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, til að halda lágbéttni takrólímus í blóði innan ráðlagðra viðmiðunarmarka.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem lyfjahlvörf takrólímus eru ekki háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er skammtaaðlögun óþörf. Hins vegar er nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt (þ.m.t. reglulegar mælingar á þéttni kreatíníns í sermi, útreikningur á kreatínínúthreinsun og eftirlit með þvagútskilnaði) vegna þess að takrólímus getur haft eitruverkun á nýru.

Kynstofn

Samanborið við menn af hvítum kynstofni, geta menn af svörtum kynstofni þurft stærri skammta af takrólímus til að ná svipaðri lágbéttni.

Kyn

Engar vísbendingar eru um að karlar og konur þurfi mismunandi skammta til að ná svipaðri lágbéttni.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir nú sem stendur sem benda til að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Advagraf hjá börnum yngri en 18 ára. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi, en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta.

Aðferð við lyfjagjöf

Advagraf er takrólímus lyfjaform til inntöku einu sinni á sólarhring. Ráðlagt er að gefa sólarhringsskammtinn af Advagraf til inntöku einu sinni á sólarhring, að morgni. Advagraf hörð forðahylki skal taka strax og þau hafa verið tekin úr þynnunni. Benda skal sjúklingum á að gleypa ekki þurrkefnið. Hylkin á að gleypa í **heilu** lagi með vökva (helst vatni). Advagraf á almennt að gefa á fastandi maga eða að minnsta kosti 1 klst. fyrir eða 2 til 3 klst. eftir máltíð, til að ná hámarksfrásogi (sjá kafla 5.2). Morgunskammt, sem gleymst hefur, á að taka eins fljótt og hægt er sama dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt næsta morgun.

Hjá sjúklingum, sem ekki geta tekið inn lyf strax eftir aðgerð, er hægt að hefja meðferð með takrólímus í bláæð (Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með skammti sem er um 1/5 af ráðlögðum skammti til inntöku fyrir viðkomandi ábendingu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form eða forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Þetta hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnunar ígrædds líffæris eða annarra aukaverkana sem geta verið afleiðing af of lítilli eða of mikilli útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta um lyfjaform eða meðferðaráætlun nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ekki er mælt með notkun Advagraf hjá börnum yngri en 18 ára vegna takmarkaðra gagna um öryggi og/eða verkun.

Klínískar upplýsingar eru enn ekki fyrirbyggjandi um forðalyfjaformið Advagraf, varðandi meðferð við höfnun, eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru ónæmir fyrir annarri ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Klínískar upplýsingar eru ekki enn fyrirbyggjandi um Advagraf, varðandi fyrirbyggjandi meðferð við höfnun eftir ígræðslu hjá fullorðnum hjartaþegum sem fara í ósamgena ígræðslu.

Fyrst eftir ígræðsluna skal fylgjast reglulega með eftirtöldum breytum: blóðþrýstingi, hjartalínuriti, ástandi tauga og sjónar, fastandi blóðsykri, söltum (einkum kalíum), prófum á starfsemi lifrar og nýrna, breytum í blóði, storkugildum og plasmapróteingildum. Ef klínískt marktækar breytingar koma fram skal íhuga breytingar á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Lyf sem geta mögulega milliverkað

Aðeins skal gefa CYP3A4 hemla/-virkja samhliða takrólímusi að höfðu samráði við sérfræðing í líffæraígræðslum vegna hugsanlegra milliverkana við lyf sem leiða til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnun eða eiturverkun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar

Samhliða notkun CYP3A4 hemla getur hækkað gildi takrólímus í blóði, sem gæti leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar og lenging QT-bils. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ritónavír, cóbístat, ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, telítrómýsín, klarítrómýsín eða jósamýsín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði, og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlagja takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti, þ.m.t. QT-bili og klínísku ástandi sjúklingsins. Skammta þarf að aðlagja einstaklingsbundið. Hugsanlega þarf að minnka skammta strax í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 hemlum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé undir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

CYP3A4 virkjar

Samhliða notkun með CYP3A4 virkjum getur lækkað gildi takrólímus í blóði og hugsanlega aukið hættuna á höfnun ígræðis. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlagja takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með virkni ígræðis (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé yfir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

P-glýkóprótein

Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamla P-glýkópróteini vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlagja skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf

Varast skal notkun náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) og annarra náttúrulyfja samhliða notkun Advagraf, vegna hættu á milliverkunum sem leiða annaðhvort

til þess að blóðþéttni takrólímus lækkar og klínísk áhrif takrólímus minnka eða blóðþéttni takrólímus hækkar og hætta verður á eiturvekunum af völdum takrólímus (sjá kafla 4.5).

Aðrar milliverkanir

Varast skal samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa notað ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun takrólímus og ákveðinna lyfja sem vitað er að hafa eitúraðhrif á taugar getur aukið hættuna á þessum áhrifum (sjá kafla 4.5).

Bólusetningar

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Eiturvekanir á nýru

Takrólímus getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum eftir ígræðslu. Bráð nýrnaskerðing án virks inngríps getur ágerst og orðið að langvinnri nýrnaskerðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem minnka gæti þurft skammta takrólímus. Hættan á eiturvekunum á nýru kann að aukast þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem tengjast eiturvekunum á nýru (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturvekandi áhrif á nýru. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast náið með lággildum takrólímus í blóði og nýrnastarfsemi og íhuga að minnka skammta ef eiturvekanir verða á nýru.

Sjúkdómar í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus. Þar sem rof í meltingarvegi er læknisfræðilega þýðingarmikil aukaverkun sem getur orðið lífshættuleg eða leitt til alvarlegs ástands, skal tafarlaust íhuga viðeigandi meðferð þegar grunur um einkenni slíks vaknar.

Þar sem blóðgildi takrólímus geta breyst marktækt við niðurgang er mælt með viðbótarmælingum á þéttni takrólímus á meðan sjúklingur er með niðurgang.

Hjartasjúkdómar

Þykkun slegils (ventricular hypertrophy) eða þykkun í sleglaskilum (septum hypertrophy), sem tilkynnt var um sem hjartavöðvakvilla, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Prograf og geta einnig komið fram við notkun Advagraf. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágbéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klíníska ástandi voru fyrirbyggjandi hjartasjúkdómur, notkun barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrastarfsemi, sýkingar, vökvauppsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum sem eru í mikilli hættu og fá verulega ónæmisbælingu, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9-12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga minnkun skammta af Advagraf eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi. Takrólímus getur lengt QT-bilið og getur valdið „Torsades de pointes“. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þ.m.t. sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, hjartabilun, hægsláttartruflanir og óeðlileg gildi blóðsalta. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt eða áunnið heilkenni langs QT-bils eða sjúklingum sem eru á lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bils, ójafnvægi á blóðsöltum eða auka útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.5).

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV) og aðra illkynja sjúkdóma, þ.m.t. húðkrabbamein og Kaposi-sarkmei, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus (sjá kafla 4.8).

Samsetningar með ónæmisbælandi lyfjum, svo sem and-eitilfrumumótefnum (antilymphocytic antibodies) (t.d. basiliximab, daclizumab), sem gefin eru samhliða auka hættu á kvillum vegna EBV-tengdrar eitilfrumnafjölgunar. Tilkynnt hefur verið um að EBV-veiruhjúpsmótefnavakaneikvæðir (VCA-negative) sjúklingar séu í aukinni hættu á að fá kvilla vegna eitilfrumnafjölgunar. Því skal ganga úr skugga um EBV-VCA í sermi hjá þessum sjúklingahópi áður en meðferð með Advagraf er hafin. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að fylgjast náið með EBV-PCR. Jákvætt EBV-PCR getur haldist í marga mánuði og það er í sjálfu sér ekki vísbending um sjúkdóm með fjölgun eitilfrumna eða eitlaæxli.

Tilkynnt hefur verið um Kaposi-sarkmein, þ.m.t. tilvik með ágengum sjúkdómi og tilvik sem leiddu til dauða, hjá sjúklingum sem fengu takrólímus. Í sumum tilvikum hefur Kaposi-sarkmein gengið til baka að einhverju leyti eftir að dregið var úr styrk ónæmisbælandi meðferðar.

Eins og á við um önnur ónæmisbælandi lyf skal útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi takmörkuð með hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum sólvarnarstuðli vegna hugsanlegrar hættu á illkynja húðbreytingum.

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini.

Sýkingar þar með talið tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Advagraf, eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdýra) svo sem cytómegalóveirusýkingu, BK veirutengdan nýrnasjúkdóm (nephropathy) og JC veirutengda ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Einnig eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá veirusýkingar í lifur (t.d. endurvirkjun lifrabólgu B og C og nýtilkomna sýkingu auk lifrabólgu E, sem getur orðið langvinn). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands þ.m.t. höfnun græðlings sem læknar ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi lifrar- eða nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi. Forvörn og meðferð skal vera í samræmi við viðeigandi klínískar leiðbeiningar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímusi hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni. Ef sjúklingar sem taka takrólímus fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu (t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímusi til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Augnvandamál

Greint hefur verið frá augnvandamálum sem geta farið vaxandi og leitt til sjónmissis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímusi. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem verkunin gekk til baka þegar skipt var í annað ónæmisbælandi lyf. Ráðleggja á sjúklingum að greina frá breytingum á sjónskerpu, breytingu á litasjón, þokusýn eða göllum á sjónsviði og í þeim tilvikum á að meta sjúklinginn tafarlaust og vísa til augnlæknis ef við á.

Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS) og blóðflagnafæðarpurpur með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

Hafa skal í huga að um segaöræðakvilla (TMA) gæti verið að ræða, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni (HUS), sem í sumum tilfellum getur leitt til nýrnabilunar eða verið banvænn, hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Greining á segaöræðakvilla krefst tafalausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með takrólímusi samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírolímus, everolímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsubvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun).

Rauðkornskímfrumnafæð (Pure Red Cell Aplasia (PRCA))

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímusi. Allir sjúklingarnir greindu frá áhættuþáttum fyrir PRCA eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, undirliggjandi sjúkdómi eða samhliða notkun lyfja sem tengjast PRCA.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni og sjúklingum í aukinni hættu á ónæmi (t.d. endurtekin ígræðsla, vísbendingar um hvarfgjörn mótefni (panel reactive antibodies, (PRA))).

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Þar sem Advagraf hylki innihalda laktósa skulu sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, ekki nota lyfið.

Prentbleikið sem notað er til að merkja Advagraf hylkið inniheldur sojalesítín. Því skal vega kosti notkunar Advagraf á móti hættu á og alvarleika ofnæmis hjá þeim sjúklingum sem eru með ofnæmi fyrir hnetum eða soja. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar umbrotum

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun lyfja eða náttúrulyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði. Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með slíkum lyfjum eða náttúrulyfjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og þar af leiðandi á þéttni takrólímus í blóði.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkuð þéttni takrólímus í blóði þegar það er gefið samhliða CYP3A4 hemlum sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbrotum í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, fylgjast með virkni ígræðis, QT-lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum, þ.m.t. eiturvekunum á taugar, þegar efni sem geta breytt umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 eru notuð samhliða og breyta eða gera hlé á meðferð með takrólímus ef við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á svipaðan hátt skal fylgjast náið með sjúklingum þegar takrólímus er notað samhliða fleiri efnum sem hafa áhrif á CYP3A4, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir takrólímusi geta aukist eða minnkað.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus eru talin upp í töflunni hér á eftir. Dæmin um milliverkanir lyfja eru ekki ætluð sem tæmandi listi eða heildaryfirlit og því þarf að fara yfir lyfjaupplýsingar hvers og eins lyfs sem gefið er samhliða takrólímusi til að fá upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem grípa þarf til í tengslum við samhliða gjöf.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Greipaldin eða greipaldinsafi	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d.	Forðist greipaldin eða greipaldinsafa

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4].	
Cíklósporín	Getur aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru.	Forðast skal samhliða notkun cíklósporíns og takrólímus [sjá kafla 4.4].
Lyf sem vitað er að hafa eiturverkanir á nýru eða taugar: amínóglýkósíð, gýrasahemlar, vankómýsín, súlfametoxazól + trímétóprím, bólgueyðandi gigtarlyf, ganciklovír, acýklóvír, amfóterísín B, íbúprófen, cidófóvír, foskarnet	Geta aukið eiturverkanir takrólímus á nýru eða taugar.	Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast með nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum og aðlaga skammt takrólímus ef þörf krefur.
Öflugir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól), makrólíðasýklalyf (t.d. telitrómýsín, tróleandómýsín, klaritrómýsín, jósamýsín), HIV-próteasahemlar (t.d. rítónavír, nelfínavír, sakvínavír), HCV-próteasahemlar (t.d. telaprevír, boceprevír, og samsetning ombitasvírs og parítaprevírs með rítónavíri, í notkun með eða án dasabúvírs), nefazódón, lyfjahvarfaörvinn cóbísistat og kinasahemlarnir ídelalisíb, ceritíníb. Einnig hafa miklar milliverkanir sést með makrólíðasýklalyfinu erýtrómýsín.	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á nýru, lenging QT-bils) sem krefst nákvæms eftirlits [sjá kafla 4.4]. Hraðar og skarpar hækkningar geta orðið á gildum takrólímus, jafnvel strax innan 1–3 daga eftir samhliða gjöf og þrátt fyrir tafarlausa minnkun á skammti takrólímus. Á heildina litið getur útsetning fyrir takrólímusi aukist > 5 falt. Þegar samsetningar með rítónavíri eru gefnar samhliða getur útsetning fyrir takrólímusi aukist > 50 falt. Hugsanlega þarf að minnka takrólímusskammta hjá næstum öllum sjúklingum og einnig kann að vera nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á notkun takrólímus. Áhrifin á þéttni takrólímus í blóði geta varað í nokkra daga eftir að samhliða gjöf lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli skal íhuga að sleppa skammtinum af takrólímus daginn sem meðferð er hafin með öflugum CYP3A4 hemli. Hefjið aftur meðferð með takrólímus næsta dag með minni skammti sem byggist á þéttni takrólímus í blóði. Breytingar á skömmtum takrólímus og/eða tíðni skammta skulu vera einstaklingsmiðaðar og aðlagðar eins og þörf er á eftir lágbéttni takrólímus, sem skal meta í upphafi meðferðar og fylgjast með reglulega á meðan meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 hemli lýkur. Þegar meðferð er lokið skulu skammtar og skammtatíðni takrólímus taka mið af blóðþéttni takrólímus. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti m.t.t. lengingu QT-bils og öðrum aukaverkunum.
Meðalöflugir eða vægir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. flúkónazól, ísavúkónazól, klótrímazól, míkónazól) makrólíðasýklalyf (t.d. azitrómýcín), kalsíumgangalokar (t.d.	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4]. Hröð hækkun á gildi takrólímus getur komið fyrir.	Fylgist ört með lágbéttni takrólímus í heilblóði, hefjið eftirlit á fyrstu dögum samhliða gjafar. Minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
nífedípín, níkardípín, diltíazem, verapamíl), amíóðarón, danazól, etínýlestradíól, lansóprazól, ómeprazól, HCV-andveirulyfin elbasvír/grazóprevír og glecaprevír/píbrentasvír, CMV-andveirulyfið letermóvír, og týrósínkínasahemlarnir nilótínib, crizotínib, imatiníb og (kínversk) náttúrulyf sem innihalda útdrátt úr <i>Schisandra sphenanthera</i>		bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Eftirtalin lyf hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus <i>in vitro</i> : brómókrítín, kortisón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mefenýtóín, mídazólám, nilvadípín, noretisterón, kínidín, tamoxífen	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturveirkaðir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Öflugir CYP3A4 virkjar: rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, apalútamíð, enzalútamíð, mítótan, eða Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4]. Hámarksáhrif á þéttni takrólímus í blóði geta náðst 1-2 vikum eftir samhliða gjöf. Áhrifin geta varað í 1–2 vikur eftir að meðferð lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun gæti þurft að stækka skammt takrólímus. Breytingar á skammti takrólímus skulu aðlagðar að hverjum og einum einstaklingi og í samræmi við lágbéttni takrólímus, sem mæla skal í upphafi meðferðar, fylgjast reglulega með meðan á meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 virkja lýkur. Þegar meðferð með CYP3A4 virkja er lokið gæti þurft að aðlaga takrólímusskammta smám saman. Fylgist náið með virkni ígræðis.
Meðalöflugir CYP3A4 virkjar: metámísól, fenóbarbital, ísóníazíð, rífabútín, efavírenz, etravírín, nevirapín; veikir CYP3A4-virkjar: flúclocxacillín	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með virkni ígræðis.
Caspófúngín	Getur lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis. Orsök milliverkunar er óþekkt.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með virkni ígræðis.

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Kannabídíól (P-gp hemill)	Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði við samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glýkópróteini í þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.	Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náið með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti takrólímus ef þörf er á [sjá kafla 4.2 og 4.4].
Lyf sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma t.d.: bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku	Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2].
Hreyfiðröndandi lyf: metóklópramíð, címetidín og magnesíum-ál-hýdroxíð	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils).	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Viðhaldsskammtar af barksterum	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náið með virkni ígræðis.
Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni	Geta haft áhrif á gildi takrólímus í blóði (hækkað þau eða lækkað) þegar þeir eru gefnir sem meðferð við bráðahöfnun.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur.
Meðferð með veirulyfi með beina verkun (DAA)	Getur haft áhrif á lyfjahvörf takrólímus með breytingum á lifraráhrifum meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur, sem tengist úthreinsun lifrabólguveira. Lækkun blóðgilda takrólímus getur komið fyrir. Hins vegar getur CYP3A4-hömlunargeta sumra veirulyfja með beina verkun unnið gegn þessum áhrifum eða leitt til hækkunar á gildum takrólímus í blóði.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur til að tryggja áframhaldandi öryggi og verkun.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsuphvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun) (sjá kafla 4.4).

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst blóðkalíumhækkun eða aukið blóðkalíumhækkun sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums og notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amílóríðs, tríamterens eða spírónólaktóns) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið

samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi eins og trímétóprím og cotrimoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím verkar eins og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amílóríð. Ráðlagt er að fylgjast náið með kalíum í sermi.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

Takrólímus er þekktur CYP3A4 hemill; lyfjahlvörf lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 geta því orðið fyrir áhrifum við samhliða notkun takrólímus.

Helmingunartími ciklósporíns lengist við samhliða notkun takrólímus. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Af þessum ástæðum er samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus ekki ráðlögð og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa fengið ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtóíns í blóði.

Þar sem takrólímus getur dregið úr úthreinsun getnaðarvarnarlyfja er innihalda hormón og leitt til aukinnar útsetningar fyrir hormónum, skal gæta sérstakrar varúðar við val á getnaðarvörn.

Takmörkuð þekking er fyrir hendi um milliverkanir milli takrólímus og statína. Klínískar upplýsingar benda til þess að lyfjahlvörf statína séu að mestu óbreytt við notkun samhliða takrólímus.

Í dýratilraunum hefur verið sýnt fram á að takrólímus geti hugsanlega dregið úr úthreinsun og lengt helmingunartíma fentóbarbitals og antipýríns.

Mycofenólsýra. Gæta á varúðar þegar skipt er úr ciklósporíni sem truflar lifrarhringrás mycofenólsýru, í samsettri meðferð, í takrólímus sem er án þessara áhrifa þar sem þetta getur leitt til breytinga á útsetningu fyrir mycofenólsýru. Lyf sem trufla lifrarhringrás mycofenólsýru geta hugsanlega dregið úr plasmabéttni og verkun mycofenólsýru. Fylgjast ætti með verkun mycofenólsýru þegar skipt er úr ciklósporíni í takrólímus og öfugt.

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðgangi

Gögn frá konum sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Hætta er á blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (t.d. tíðni hjá nýburum 7,2%, þ.e. 8 af 111) sem hefur tilhneigingu til að ganga sjálfkrafa til baka. Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru).

Niðurstöður úr rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis [EUPAS37025]

Í rannsókn á öryggi lyfsins sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis var greining gerð á 2.905 þungunum úr TPRI (Transplant Pregnancy Registry International) þar sem lagt var mat á útkomu hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus (383 þunganir tilkynntar með framskyggnum hætti, þ.m.t. hjá 247 nýrnaþegum og 136 lifrarþegum) og hjá þeim sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Með hliðsjón af takmörkuðum gögnum (289 þunganir tilkynntar með framskyggnum hætti þar sem útsetning var fyrir takrólímus á fyrsta þriðjungi meðgöngu) bentu niðurstöður úr rannsókninni ekki til aukinnar hættu á alvarlegri vansköpun. Hærri tíðni fósturláta kom fram hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus samanborið við önnur ónæmisbælandi lyf. Hjá nýrnaþegum var einnig hærri tíðni meðgöngueitrunar hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus. Á heildina litið voru þó ófullnægjandi gögn fyrir hendi til að hægt væri álykta um áhættu á þessum útkomum. Hjá nýrnaþegum og lifrarþegum sem höfðu fengið takrólímus voru um það bil 45%–55% lifandi fæddra barna fyrirburar og 75%–85% þeirra voru með eðlilega fæðingarþyngd miðað við meðgöngualdur. Niðurstöður voru svipaðar fyrir önnur ónæmisbælandi lyf, þó er ekki hægt að draga einhlítar ályktanir vegna takmarkaðra gagna.

Takrólímus hefur eiturvekanir á fósturvísi og fóstur hjá rottum og kaninum við skammta sem hafa eiturvekanir á móður (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Gögn um menn sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á nýbura skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan þær nota Advagraf.

Frjósemi

Neikvæð áhrif takrólímus á frjósemi karldýra, þ.e. færri sæðisfrumur og minni hreyfigeta, sást hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Takrólímus getur valdið truflunum á sjón og taugakerfi. Þessi áhrif geta aukist ef takrólímus er notað samhliða áfengi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif takrólímus (Advagraf) á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Oft er erfitt að greina aukaverkanamynstur af völdum ónæmisbælandi lyfja vegna undirliggjandi sjúkdóms og samhliða notkunar margra lyfja.

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið greint frá (koma fyrir hjá > 10% sjúklinga) eru skjálfti, skert nýrnastarfsemi, blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun, sýkingar, háþrýstingur og svefnleysi.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Eins og þekkt er varðandi önnur öflug ónæmisbælandi lyf er sjúklingum sem fá takrólímus hættara við sýkingum (veiru, bakteríu, sveppa og frumdýra). Sýkingar sem fyrir eru geta versnað. Bæði almennar og staðbundnar sýkingar geta komið fyrir.

Greint hefur verið frá cytómegalóveirusýkingu, BK veirutengdum nýrnasjúkdómi sem og JC veirutengdri ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum þar á meðal Advagraf.

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóma. Greint hefur verið frá góðkynja og einnig illkynja æxlum, þ.m.t. EBV tengdum sjúkdómum með eitilfrumnafjölgun, illkynja húðsjúkdómum og Kaposi-sarkmeini, í tengslum við meðferð með takrólímus.

Blóð og eitlar

Algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun
Sjaldgæfar:	Storkukvilli, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa, segaöræðakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Segamyndunarblóðflagnafæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próprombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahrap, rauðalosblóðleysi, daufkyrningafæð með hita

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð og bráðafnæmislík viðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá takrólímus (sjá kafla 4.4).

Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar: Ofhæring

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: Sykursýki, blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun
Algengar: Efnaskiptablóðsýring, önnur frávik í saltbúskap, blóðnatríumlækkun, ofvökvun (fluid overload), aukning á þvagsýru í blóði, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði, blóðfituhækkun, hækkun þriglýseríða í blóði, blóðfosfatlækkun
Sjaldgæfar: Ofþornun, blóðsykurslækkun, of lítið prótein í blóði, blóðfosfathækkun

Geðræn vandamál

Mjög algengar: Svefnleysi
Algengar: Rugl og vistarfíring, þunglyndi, kvíðaeinkenni, ofskynjanir, geðtruflanir, geðlægd, skaptruflanir, martröð
Sjaldgæfar: Geðrof (psychotic disorder)

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur, skjálfti
Algengar: Sjúkdómar í taugakerfi, krampar, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skynttruflanir, skriftruflanir
Sjaldgæfar: Heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilablóðfall, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi
Mjög sjaldgæfar: Ofstæling (hypertonia)
Koma örsjaldan fyrir: Vöðvaslen
Tíðni ekki þekkt: Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Augu

Algengar: Augnkvilli, þokusýn, ljósfælni
Sjaldgæfar: Drer
Mjög sjaldgæfar: Blinda
Tíðni ekki þekkt: Sjóntaugarkvilli

Eyru og völnarhús

Algengar: Suð fyrir eyrum
Sjaldgæfar: Væg heyrnarskerðing (hypoacusis)
Mjög sjaldgæfar: Skyntaugaheyrnarleysi
Koma örsjaldan fyrir: Heyrnarskerðing

Hjarta

Algengar: Blóðþurrðarsjúkdómar í kransæðum, hraðtaktur
Sjaldgæfar: Hjartabilun, takttruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegilstakttruflanir, hjartavöðvasjúkdómar, þykkun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot
Mjög sjaldgæfar: Vökvasöfnun í gollurshúsi
Koma örsjaldan fyrir: *Torsades de pointes*

Æðar

Mjög algengar: Háþrýstingur
Algengar: Segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar
Sjaldgæfar: Segamyndun í djúpbláæðum útlíma, lost, fleygdrep

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar:	Sjúkdómar í lungnavef (parenchymal lung disorders), mæði, vökvi í brjóstholi (pleural effusion), hósti, kokbólga, nefstífla og bólga
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun, öndunarfærakvillar, astmi
Mjög sjaldgæfar:	Brátt andnauðarheilkenni

Meltingarfæri

Mjög algengar:	Niðurgangur, ógleði
Algengar:	Einkenni frá meltingarvegi, uppköst, verkir í meltingarvegi og kvið, bólgusjúkdómar í meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, sármyndun eða rof í meltingarvegi, skínuholsvökvi, munnbólga og sármyndun, hægðatregða, einkenni um meltingartruflanir, vindgangur, uppþemba og þan, linar hægðir
Sjaldgæfar:	Bráð og langvarandi brisbólga, garnalömun, bakflæðissjúkdómur, skert magatæming
Mjög sjaldgæfar:	Sýndarblaðra í brisi, væg garnalömun (subileus)

Lifur og gall

Algengar:	Gallgangakvillar, skemmdir á lifrarfrumum og lifrabólga, gallteppa og gula
Mjög sjaldgæfar:	Lifarsjúkdómur vegna bláæðastíflu, segamyndun í lifarslagæð
Koma örsjaldan fyrir:	Lifrabílun

Húð og undirhúð

Algengar:	Útbrot, kláði, skalli, þrymlabólur, aukin svitamyndun
Sjaldgæfar:	Húðbólga, ljósnæmi
Mjög sjaldgæfar:	Eitrunardrep í húðþekju (Lyells heilkenni)
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens-Johnson heilkenni

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Liðverkir, bakverkur, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Sjúkdómar í liðum
Mjög sjaldgæfar:	Minnkun hreyfanleika

Nýru og þvagfæri

Mjög algengar:	Skert nýrnastarfsemi
Algengar:	Nýrnabilun, bráð nýrnabilun, nýrnasjúkdómar vegna eitrunar, drep í nýrnapiplum, þvagfærakvillar, þvagþurrð, einkenni frá blöðru og þvagrás
Sjaldgæfar:	Rauðalos-þvageitrunarheilkenni, alger þvagþurrð
Koma örsjaldan fyrir:	Nýrnasjúkdómar, blæðandi blöðrubólga

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar:	Tíðaverkir og blæðingar frá legi
-------------	----------------------------------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar:	Hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, bjúgur, truflun á líkamshitaskynjun
Sjaldgæfar:	Inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, bilun í mörgum líffærum, þyngsli fyrir bjósti, hitaóþol
Mjög sjaldgæfar:	Byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti
Koma örsjaldan fyrir:	Aukning á fituvef

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar:	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Algengar:	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkun á amýlasa í blóði, óeðlileg hjartalínurit, niðurstöður mælinga á hjartslætti og puls óeðlilegar, þyngdartap, aukning á laktat dehydrogenasa í blóði
Koma örsjaldan fyrir:	Óeðlilegar niðurstöður hjartaómskoðunar, lenging QT-bils á hjartalínuriti

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

Algengar: Ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form og forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Nokkur tilfelli líffærahöfnunar hafa átt sér stað í tengslum við það (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi upplýsingum).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá verk í útlimum í nokkrum birtum tilvikaskýrslum sem hluta af verkjaheilkenni af völdum kalsíneurín hemla (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Þetta lýsir sér yfirleitt sem tvíhliða og samhverfur, verulegur, verkur í neðri útlimum sem leiðir upp á við og gæti tengst hærri skammti en meðferðarskammti af takrólímusi. Þetta heilkenni gæti svarað minnkun skammts af takrólímusi. Í sumum tilvikum var nauðsynlegt að skipta í annað ónæmisbælandi lyf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun er takmörkuð. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem ofskömmtnun átti sér stað fyrir slysi; einkenni hafa verið m.a. skjálfti, höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfði og hækkun á þéttni köfnunarefnis úr þvagefni í blóði, kreatínins í sermi og alanín amínótransferasa.

Engin sértæk mótefni gegn takrólímusi eru fáanleg. Ef ofskömmtnun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

Vegna mikils sameindabunga, lítils vatnsleysanleika og verulegrar bindingar við rauð blóðkorn og prótein í plasma, er gert ráð fyrir að ekki sé hægt að skilja takrólímusi úr blóði. Hjá einstaka sjúklingum með mjög háa þéttni í plasma hefur blóðsýun eða blóðhímnusýun (haemo-diafiltration) haft áhrif til lækkunar á þéttni er olli eitiráhrifum. Ef um eitrun af völdum inntöku er að ræða gæti reynst gagnlegt að beita magaskolun og/eða aðsogsefnum (s.s. lyfjakolum), ef það er gert stuttu eftir inntöku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, kalsíneurín hemlar, ATC flokkur: L04AD02

Verkunarháttur

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímusi vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímusi fléttan binst kalsíneuríni á sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því, sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna frumuboðagena. Takrólímusi er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.

Takrólímusi hindrar einkum myndun frumudrepani eítílfrumna, sem bera meginábyrgð á höfnun við ígræðslu. Takrólímusi bælir virkjun T-fruma og fjölgun B-fruma sem er háð T-hjálparfrumum, sem og myndun eítílfrumuboðefna (svo sem interleukíns-2, -3, og γ -interferóns) og tjáningu interleukín-2-viðtakans.

Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru með takrólímusi gefið sem Advagraf einu sinni á sólarhring

Lifrarígræðsla

Samanburður á öryggi og verkun Advagraf og Prograf, báðum í samsettri meðferð með barksterum, var gerður hjá 471 lifrarþega sem var að gangast undir lifrarígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 32,6% hjá Advagraf hópnum (N = 237) og 29,3% hjá Prograf hópnum (N = 234). Munur milli meðferðanna (Advagraf – Prograf) var 3,3% (95 % öryggisbil [-5,7%, 12,3%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 89,2% fyrir Advagraf og 90,8% fyrir Prograf. Í Advagraf armi rannsóknarinnar dóu 25 sjúklingar (14 kvenkyns, 11 karlkyns) og í Prograf arminum dóu 24 sjúklingar (5 kvenkyns, 19 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 85,3% fyrir Advagraf og 85,6% fyrir Prograf.

Nýrnaígræðsla

Samanburður á öryggi og verkun Advagraf og Prograf, báðum í samsettri meðferð með mýcófénólatmofetili og barksterum, var gerður hjá 667 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 18,6% hjá Advagraf hópnum (N = 331) og 14,9% hjá Prograf hópnum (N = 336). Munur milli meðferðanna (Advagraf – Prograf) var 3,8% (95 % öryggisbil [-2,1%, 9,6%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 96,9% fyrir Advagraf og 97,5% fyrir Prograf. Í Advagraf armi rannsóknarinnar dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns, 7 karlkyns) og í Prograf arminum dóu 8 sjúklingar (3 kvenkyns, 5 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 91,5% fyrir Advagraf og 92,8% fyrir Prograf.

Samanburður á öryggi og verkun Prograf, cíclósporíns og Advagraf, öllum í samsettri meðferð með basiliximab upphafsmótefnaðferð, mýcófénólatmofetili og barksterum, var gerður hjá 638 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni meðferðarbrests að 12 mánuðum liðnum (skilgreinds sem andlát sjúklings, missir ígrædds líffæris, bráð höfnun staðfest með vefjasýni, eða eftirfylgni brást) var 14% í Advagraf hópnum (N = 214), 15,1% í Prograf hópnum (N = 212) og 17,0% í cíclósporín hópnum (N = 212). Munur milli meðferðanna (Advagraf – cíclósporín) var -3,0% (95,2% öryggisbil [-9,9%, 4,0%]) fyrir Advagraf á móti cíclósporíni og -1,9% (Prograf – cíclósporín) 95,2% öryggismörk [-8,9%, 5,2%]) fyrir Prograf á móti cíclósporíni. Tólf mánaða lifun sjúklinga var 98,6% fyrir Advagraf, 95,7% fyrir Prograf og 97,6% fyrir cíclósporín. Í Advagraf armi rannsóknarinnar dóu 3 sjúklingar (allir karlkyns), í Prograf arminum dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns., 7 karlkyns.) og í cíclósporín arminum dóu 6 sjúklingar (3 kvenkyns, 3 karlkyns.). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 96,7% fyrir Advagraf, 92,9% fyrir Prograf og 95,7% fyrir cíclósporín.

Klínískt öryggi og verkun Prograf hylkja tvisvar á sólarhring við frumígræðslu líffæra.

Í framsýnum (prospective) rannsóknum var Prograf til inntöku rannsakað við frumónæmisbælingu hjá um það bil 175 sjúklingum eftir lungna-, 475 sjúklingum eftir bris- og 630 sjúklingum eftir garnaígræðslu. Almennt virðist aukaverkanamynstur Prograf til inntöku í þessum birtu rannsóknum vera svipað og greint var frá í stóru rannsóknunum, þar sem Prograf var notað sem aðalmeðferð við lifrar-, nýrna- og hjartaígræðslu. Niðurstöður er varða virkni samkvæmt stærstu rannsóknunum fyrir hverja ábendingu fyrir sig eru teknar saman hér fyrir neðan.

Lungnaígræðsla

Milligreining í nýrri fjölsetra rannsókn þar sem notað var Prograf til inntöku fjallaði um 110 sjúklinga sem gengust undir slembiröðun 1:1 og fengu annaðhvort takrólímus eða cíclósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,01 til 0,03 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,05 til 0,3 mg/kg/sólarhring. Lægri tíðni bráðahöfnunartilvika kom fram hjá sjúklingum sem fengu takrólímus í samanbörð við þá sem fengu cíclósporín (11,5% samanbörð við 22,6%) og lægri tíðni langvinnrar höfnunar, heilkenni stíflumyndandi berkjungabólgu (bronchiolitis obliterans syndrome) (2,86% samanbörð við 8,57%) kom fram á fyrsta árinu eftir ígræðslu. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 80,8% í takrólímus hópnum og 83% í cíclósporín hópnum.

Í annarri slembiraðaðri rannsókn voru 66 sjúklingar sem fengu takrólímus samanbörð við 67 sjúklinga sem fengu cíclósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,025 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,15 mg/kg/sólarhring með skammtaæðlun þar til æskilegri lágbéttni, 10 til 20 ng/ml, var náð. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 83% í takrólímus hópnum og 71% í cíclósporín hópnum og

lifunarhlutfall eftir 2 ár var annars vegar 76% og hins vegar 66%. Bráðahöfnunartilvik á hverja 100 sjúklingadaga voru færri að tölugildi í takrólímus hópnum (0,85 tilvik) en í ciklósporín hópnum (1,09 tilvik). Stíflumyndandi berkjungabólga kom fram hjá 21,7% sjúklinga í takrólímus hópnum samanborið við 38,0% sjúklinga í ciklósporín hópnum ($p = 0,025$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með ciklósporíni ($n = 13$) þurftu að skipta yfir á takrólímus, en sjúklingar sem fengu meðferð með takrólímus og þurftu að skipta yfir í ciklósporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Í annarri tvísetra rannsókn var 26 sjúklingum slembiraðað í hóp sem fékk takrólímus og 24 sjúklingum í hóp sem fékk ciklósporín. Meðferð með takrólímus var hafin með samfelldu innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,05 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku gefið í skömmtum 0,1 til 0,3 mg/kg/sólarhring með áframhaldandi skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 12 til 15 ng/ml. Lifunarhlutfall eftir 1 ár var 73,1% í takrólímus hópnum samanborið við 79,2% í ciklósporín hópnum. Fjöldi þeirra sem fengu ekki einkenni bráðahöfnunar var meiri í takrólímus hópnum eftir 6 mánuði (57,7% samanborið við 45,8%) og 1 ári eftir lungnaígræðslu (50% samanborið við 33,3%).

Í rannsóknunum þremur kom fram svipað lifunarhlutfall. Tíðni bráðahöfnunar var lægri að tölugildi við notkun takrólímus í öllum þremur rannsóknunum og í einni rannsókninni var greint frá marktækt lægri tíðni heilkennis stíflumyndandi berkjungabólgu við notkun takrólímus.

Brisígræðsla

Fjölsetra rannsókn þar sem notað var Prograf til inntöku með þátttöku 205 sjúklinga sem gengust undir bris- og nýrnaígræðslu samtímis og slembiraðað var á takrólímus ($n=103$) eða ciklósporín ($n=102$). Upphafsskammtur af takrólímus til inntöku samkvæmt rannsóknaráætlun var 0,2 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 8 til 15 ng/ml á degi 5 og 5 til 10 ng/ml eftir 6. mánuð. Lifunarhlutfall briss eftir 1 ár var marktækt hærra með takrólímus: 91,3% samanborið við 74,5% með ciklósporíni ($p<0,0005$), lifunarhlutfall ígrædds nýra var svipað í báðum hópum. Alls skiptu 34 sjúklingar um meðferð af ciklósporíni yfir á takrólímus, en aðeins 6 sjúklingar sem fengu takrólímus þörfuðust annars konar meðferðar.

Garnaígræðsla

Í birtum upplýsingum um klíniska reynslu hjá einu setri varðandi notkun Prograf til inntöku við frummeðferð eftir garnaígræðslu kemur fram að lifunarhlutfall 155 sjúklinga (65 eingöngu garnir, 75 lifur og garnir og 25 mörg líffæri) sem fengu takrólímus og prednisón var 75% eftir 1 ár, 54% eftir 5 ár og 42% eftir 10 ár. Fyrstu árin var upphafsskammtur af takrólímus til inntöku 0,3 mg/kg/sólarhring. Árangur varð sífellt betri með aukinni reynslu á 11 árum. Ýmsar nýjungar, svo sem tækni við að greina snemma Epstein-Barr (EBV) og CMV sýkingar, beinmergsaukning, stuðningsmeðferð með interleukín-2 hemlinum daklízumab, lægri upphafsskammtar af takrólímus með æskilegri lágbéttni 10 til 15 ng/ml og síðast geislun ósamgena líffæris, eru taldar hafa átt þátt í að bæta árangur við þessa ábendingu með tímanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Sýnt hefur verið fram á hjá mönnum að takrólímus getur frásogast frá meltingarveginum öllum. Takrólímus frásogast venjulega hratt. Advagraf er í lyfjaformi með forðaverkun sem leiðir til þess að takrólímus frásogast hægt eftir inntöku og meðaltími þar til hámarksþéttni í blóði (C_{max}) er náð er um 2 klst. (t_{max}).

Frásög er mismunandi og meðal aðgengi takrólímus eftir inntöku (rannsakað með lyfinu Prograf) er á bilinu 20% - 25% (einstaklingsbundið bil hjá fullorðnum sjúklingum 6% - 43%). Aðgengi Advagraf eftir inntöku minnkaði þegar það var gefið eftir máltíð. Bæði hraði og umfang frásogs Advagraf minnkaði þegar það var gefið með máltíð.

Gallflæði hefur ekki áhrif á frásög takrólímus og því er hægt að hefja meðferð með Advagraf til inntöku.

Sterkt samband er á milli AUC og lágbéttni í heilblóði fyrir Advagraf við jafnvægi. Eftirlit með lágbéttni í heilblóði gefur því góða hugmynd um altæka útsetningu (exposure).

Dreifing

Dreifingu takrólímus eftir innrennsli í bláæð hjá mönnum má lýsa sem tvífasa.

Í blóðrásinni binst takrólímus sterklega rauðum blóðkornum sem leiðir til dreifingarhlutfalls sem er um það bil 20:1, þéttni í heilblóði/þéttni í plasma. Í plasma er takrólímus að verulegu leyti bundið (>98,8%) plasmapróteinum, aðallega albúminu í sermi og α -1-sýru glýkópróteinum.

Takrólímus dreifist verulega mikið um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi samkvæmt þéttni í plasma er um það bil 1.300 l (heilbrigðir einstaklingar). Samsvarandi niðurstöður byggðar á heilblóði eru að meðaltali 47,6 l.

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450-3A4 (CYP3A4) og sýtókróm P450-3A5 (CYP3A5). Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því stuðla umbrotsefni ekki að lyflrifum takrólímus.

Brotthvarf

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalheildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartaþegum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6.7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.

Helmingunartími takrólímus er langur og breytilegur. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalhelmingunartíminn í heilblóði um það bil 43 klst.

Eftir innrennsli í bláæð og inntöku takrólímus sem merkt er með ^{14}C , skilst megnið af geislavirkninni út með hægðum. Um það bil 2% af geislavirkninni voru skilin út með þvagi. Innan við 1% af óbreyttu takrólímus fannst í þvagi og hægðum, sem bendir til að takrólímus sé næstum alveg umbrotið fyrir brotthvarf. Brotthvarf fer aðallega fram með galli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og baviönnum voru nýru og bris þau líffæri sem aðallega urðu fyrir eituráhrifum. Hjá rottum olli takrólímus eiturverkunum á taugakerfið og augu. Eiturverkanir á hjarta, sem gengu til baka, sáu hjá kaninum eftir gjöf takrólímus í bláæð.

Hjá sumum dýrategundum hefur sést lenging á QT-bili þegar takrólímus var gefið með hröðu innrennsli/skjótri inndælingu (bolus) í skammti frá 0,1 til 1,0 mg/kg. Hámarksblóðþéttni sem náðist með þessum skömmtum var yfir 150 ng/ml sem er meira en 6-falt hærri en meðalhámarksþéttni sem komið hefur fram með Advagraf við klíniska ígræðslu líffæra.

Eituráhrif á fósturvísa og fóstur komu fram hjá rottum og kaninum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdýri. Hjá rottum kom fram neikvæð áhrif á æxlun hjá kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturverkunum, og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis voru skert.

Hjá rottum hafði takrólímus neikvæð áhrif á frjósemi karldýra að því leyti að sæðisfjöldi og hreyfanleiki minnkaði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkið inniheldur:

Hýpromellósa

Etýlsellulósa

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat.

Hylkisskelin:

Titantvíoxíð (E 171)
Gult járnnoxíð (E 172)
Rautt járnnoxíð (E 172)
Natríum laurilsúlfat
Gelatín

Prentblek (Opacode S-1-15083):

Skellakk
Lesítín (soja)
Símetikón
Rautt járnnoxíð (E 172)
Hýdroxýprópýl sellulósi.

6.2 Ósamrýmanleiki

Takrólímus er ósamrýmanlegt við PVC (pólývínýlklóríð). Slöngur, sprautur og önnur áhöld sem notuð eru til að útbúa dreifu úr innihaldi Advagraf hylkis mega ekki innihalda PVC.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir að álumbúðir eru opnaðar: 1 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gegnsæ PVC/PVDC álþynna eða rifgötuð stakskammtaþynna sem pakkað er í álumbúðir með þurrkefni og inniheldur 10 hylki á hverju þynnuspjaldi.

Advagraf 1 mg forðahylki, hörð

Pakkningastærðir: 50 hörð forðahylki í þynnum.

Advagraf 3 mg forðahylki, hörð

Pakkningastærðir: 50 hörð forðahylki í þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Byggt á ónæmisbælandi áhrifum takrólímus skal forðast innöndun eða beina snertingu við húð eða slímhúðir á blöndum til inndælingar, dufti eða kyrni sem innihalda takrólímuslyf meðan á blöndun þeirra stendur. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húðina og skola auga eða augu sem efnið kemst í snertingu við

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Leyfi til samhliða innflutnings og merkingar:

Heilsa ehf., Bæjarflöt 1, 112 Reykjavík.

Merking: Heilsa ehf., Reykjavík.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

1 mg: IS/1/24/078/01/SA

3 mg: IS/1/24/078/02/SA

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning útgáfu samhliða leyfis: 20. júní 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. júní 2025.