

Advagraf[®]

Prolonged-release hard capsules

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

Advagraf[®] 0.5 mg prolonged-release hard capsules

Advagraf[®] 1 mg prolonged-release hard capsules

Advagraf[®] 3 mg prolonged-release hard capsules

2. สูตรยา

ยาแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน 1 แคปซูล ประกอบด้วยยา tacrolimus 0.5 มิลลิกรัม หรือ 1 มิลลิกรัม หรือ 3 มิลลิกรัม (ในรูปโพลิเมอร์)

รายละเอียดส่วนประกอบอื่น แสดงในหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะยา

Advagraf 0.5 mg prolonged-release hard capsules

แคปซูลสีเหลืองอ่อน-ส้ม มีอักษรสีแดง 0.5 mg บนเปลือกแคปซูลสีเหลืองอ่อน และมีรูปดาวหกแฉกและตัวเลข 647 สีแดงบนตัวแคปซูลสีส้ม ภายในบรรจุผงยาสีขาว

Advagraf 1 mg prolonged-release hard capsules

แคปซูลสีขาว-ส้ม มีอักษรสีแดง 1 mg บนเปลือกแคปซูลสีขาว และมีรูปดาวหกแฉกและตัวเลข 677 สีแดงบนตัวแคปซูลสีส้ม ภายในบรรจุผงยาสีขาว

Advagraf 3 mg prolonged-release hard capsules

แคปซูลสีส้ม มีอักษรสีแดง 3 mg บนเปลือกแคปซูล และมีรูปดาวหกแฉกและตัวเลข 637 สีแดงบนตัวแคปซูล ภายในบรรจุผงยาสีขาว

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

ใช้สำหรับการป้องกัน transplant rejection ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือตับแบบ allogenic

ใช้สำหรับการรักษา allograft rejection ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

Advagraf ประกอบด้วยตัวยา tacrolimus ในรูปแบบของยารับประทานวันละ 1 ครั้ง การรักษาด้วยยา Advagraf ต้องอยู่ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดของบุคลากรทางการแพทย์ที่มีคุณสมบัติและประสบการณ์เพียงพอ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์ในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ จะเป็นผู้สั่งจ่ายยาและสามารถเปลี่ยนแปลงยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการรักษาได้

เป็นการไม่ปลอดภัยที่จะสลับการใช้ยา tacrolimus รูปแบบ immediate- หรือ prolonged-release โดยไม่ได้มีการควบคุม ไม่ได้ตั้งใจ หรือโดยประมาท เพราะอาจนำไปสู่การเกิด graft rejection หรือทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น รวมทั้งการเกิดการกดภูมิคุ้มกันมากหรือน้อยเกินไปเนื่องจากความแตกต่างทางคลินิกของระดับยา tacrolimus ในเลือด ผู้ป่วยควรใช้ยา tacrolimus เพียงรูปแบบเดียวและใช้แบบแผนการให้ยาต่อวันให้สอดคล้องกับรูปแบบนั้นๆ การเปลี่ยนแปลงรูปแบบหรือแบบแผนการให้ยาควรทำภายใต้การควบคุมอย่างใกล้ชิดของผู้เชี่ยวชาญการปลูกถ่ายอวัยวะ (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.8) หลังจากการเปลี่ยนรูปแบบต้องติดตามและปรับขนาดยาเพื่อให้แน่ใจว่าสามารถรักษาระดับยา tacrolimus ในการรักษาในเลือดให้เท่าเดิม

ขนาดยา

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำด้านล่างเป็นเพียงแนวทางในการรักษาเท่านั้น โดยทั่วไปแล้ว จะให้ยา Advagraf ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ในช่วงต้นของระยะเวลาหลังการผ่าตัด ขนาดยาอาจเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นอยู่กับ immunosuppressive regimen ที่เลือกใช้ ขนาดการให้ยา Advagraf จะขึ้นอยู่กับการประเมินทางคลินิกด้าน rejection และ tolerability ในผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสิ่งสำคัญโดยใช้วิธีการติดตามความเข้มข้นของยาในเลือด (ดูหัวข้อ “การติดตามระดับยาในการรักษาในเลือด”) ถ้าพบสัญญาณทางคลินิกของการเกิด rejection ควรพิจารณาการเปลี่ยน immunosuppressive regimen

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและตับที่ได้จากผู้เสียชีวิต (*de novo*) เมื่อได้รับยา Advagraf ในวันที่ 1 จะมีค่า AUC_{0-24} ลดลง 30% และ 50% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อได้รับยาแคปซูลชนิดออกฤทธิ์ทันที (Prograf) ในขนาดยาที่เท่ากัน ประมาณวันที่ 4 จะพบว่า systemic exposure เมื่อวัดด้วยค่า trough level ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและตับจะใกล้เคียงกัน สำหรับยาทั้ง 2 ตัวรับ เมื่อมีการใช้ยา Advagraf ควรแนะนำให้ติดตามค่า trough level ของยา tacrolimus เป็นประจำและด้วยความระมัดระวัง ในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อให้แน่ใจว่ามีระดับยาเพียงพอในช่วงแรกภายหลังการผ่าตัด เนื่องจากยา tacrolimus มีอัตราการทำลายยาต่ำ จึงอาจใช้เวลาหลายวัน ในการปรับขนาดยา Advagraf ก่อนที่ระดับยาเข้าสู่สภาวะ steady state

เพื่อป้องกันการเกิด graft rejection ควรให้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นจึงไม่มีข้อจำกัดในระยะเวลาการให้ยาชนิดรับประทาน

การป้องกัน kidney transplant rejection

ขนาดยาเริ่มต้นของยา Advagraf คือ 0.20-0.30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วันละ 1 ครั้งในตอนเช้า ควรเริ่มให้ยาภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากสิ้นสุดการผ่าตัด

โดยปกติขนาดยา Advagraf จะให้ลดลงในช่วงภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ จึงมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยบางรายสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันอื่นที่ใช้อยู่ร่วมกันและใช้ยา Advagraf เพียงชนิดเดียวในการรักษา (monotherapy) เมื่ออาการของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะเปลี่ยนแปลง อาจมีผลทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus เปลี่ยนแปลง และอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา

การป้องกัน liver transplant rejection

ขนาดเริ่มต้นของยา Advagraf คือ 0.10-0.20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วันละ 1 ครั้งในตอนเช้า ควรเริ่มให้ยาภายใน เวลาประมาณ 12-18 ชั่วโมง หลังจากเสร็จสิ้นการผ่าตัด

โดยปกติขนาดยา Advagraf จะให้ลดลงในช่วงภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ จึงมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยบางรายสามารถหยุดการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่นที่ใช้อยู่ร่วมกัน และใช้ยา Advagraf เพียงชนิดเดียวในการรักษา (monotherapy) เมื่ออาการของผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดดีขึ้น อาจมีผลทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus เปลี่ยนแปลง และอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา

การเปลี่ยนยาในผู้ป่วยที่ได้รับยา Prograf ไปเป็นยา Advagraf

ผู้ป่วย allograft transplant ที่ได้รับยา Prograf capsules วันละ 2 ครั้ง ที่ต้องการเปลี่ยนเป็นยา Advagraf วันละ 1 ครั้ง ควรจะเปลี่ยนขนาดยาทั้งหมดต่อวันในสัดส่วน 1:1 (มิลลิกรัม:มิลลิกรัม) ควรรับประทานยา Advagraf ในตอนเช้า

สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะคงที่ ที่เปลี่ยนการให้ยาจาก Prograf capsules (วันละ 2 ครั้ง) ไปเป็น Advagraf (วันละ 1 ครั้ง) โดยเปลี่ยนขนาดยาทั้งหมดต่อวันในสัดส่วน 1:1 (มิลลิกรัม:มิลลิกรัม) จะพบว่าระดับยา tacrolimus ในเลือด (systemic exposure (AUC_{0-24}) ของยา Advagraf จะต่ำกว่าของยา Prograf ประมาณ 10% ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ tacrolimus ต่ำสุดที่ 24 ชั่วโมง (tacrolimus trough levels, C_{24}) และ systemic exposure (AUC_{0-24}) ของยา Advagraf จะใกล้เคียงกับของยา Prograf เมื่อมีการเปลี่ยนจากยา Prograf capsules ไปเป็นยา Advagraf ควรวัดค่า trough level ก่อนการเปลี่ยนยาและภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังการเปลี่ยนยา หลังจากการเปลี่ยนยา ควรติดตามค่า trough level ของยา tacrolimus และในกรณีจำเป็นต้องปรับขนาดยาเพื่อให้รักษาระดับ systemic exposure ให้เท่าเดิม ควรปรับขนาดยาเพื่อให้แน่ใจว่าสามารถรักษาระดับ systemic exposure ให้เท่าเดิม

การเปลี่ยนยา ciclosporin ไปเป็น tacrolimus

ควรให้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนยาที่ใช้ในการรักษาจาก ciclosporin-based therapy ไปเป็น tacrolimus -based therapy (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.5) ไม่แนะนำให้ใช้ยา ciclosporin และ tacrolimus ร่วมกัน ควร

เริ่มให้การรักษาด้วย Advagraf หลังจากการพิจารณาระดับยา ciclosporin ในเลือดและสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย ควรยึดระยะเวลาให้ยาในกรณีที่ระดับยา ciclosporin ในเลือดยังสูงอยู่ ในทางปฏิบัติสามารถเริ่มการรักษาด้วยยา tacrolimus ใน 12-24 ชั่วโมง ภายหลังจากหยุดยา ciclosporin ควรเฝ้าติดตามระดับยา ciclosporin ในเลือดต่อไปภายหลังจากเปลี่ยนยาเนื่องจากอาจมีผลกระทบต่อการทำงานของไต

การรักษา allograft rejection

วิธีการรักษาที่ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด rejection ได้แก่ การเพิ่มขนาดยา tacrolimus การให้ยาเสริมด้วย corticosteroid และการให้ mono/polyclonal antibodies นำเป็นคอร์สสั้นๆ หากพบอาการของความเป็นพิษ เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (ดูหัวข้อ 4.8) อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา Advagraf ลง

การรักษา allograft rejection หลังการปลูกถ่ายไตหรือตับ

เมื่อมีการเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นมาเป็นยา Advagraf วันละ 1 ครั้ง ควรเริ่มต้นการรักษาด้วยขนาดยา รับประทานเริ่มแรกที่เหมาะสมสำหรับการปลูกถ่ายไตและตับ ตามลำดับ เพื่อป้องกันการเกิด transplant rejection

การรักษา allograft rejection หลังการปลูกถ่ายหัวใจ

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น Advagraf ควรให้ขนาดยาเริ่มต้น 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วันละ 1 ครั้ง ในตอนเช้า

การรักษา allograft rejection หลังการปลูกถ่าย other allografts

แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาทางคลินิกในการใช้ยา Advagraf ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดปลูกถ่ายปอด ตับอ่อน หรือลำไส้ มีข้อมูลการใช้ยา Prograf ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดปลูกถ่ายปอด ในขนาดยารับประทานเริ่มต้นที่ 0.10-0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ขนาดยารับประทานเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับอ่อน คือ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และขนาดยารับประทานเริ่มต้นในการผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้ คือ 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

การติดตามระดับยาในการรักษาในเลือด

ควรพิจารณาขนาดยาโดยใช้หลักการประเมินผลทางคลินิกในการเกิด rejection และความทนต่อยา (tolerability) ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยการติดตามค่า trough level ของยา tacrolimus ในเลือด

เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสม สามารถใช้วิธีทาง immunoassays หลายๆ วิธี ในการวัดความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือด ควรประเมินการเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นที่ระบุใน published literature กับค่าต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละรายที่พบในทางปฏิบัติทางคลินิกด้วยความระมัดระวังและควรมีความรู้ในด้านวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ การปฏิบัติทางคลินิกในปัจจุบัน ค่า whole blood levels จะถูกติดตามโดยใช้วิธี immunoassay

ความสัมพันธ์ระหว่างค่า trough levels (C_{24}) และ systemic exposure (AUC_{0-24}) ของยา tacrolimus จะใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาทั้ง 2 ตำรับ คือ Advagraf และ Prograf

ควรติดตามค่า trough level ของยา tacrolimus ในเลือดในช่วงภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ควรกำหนดค่า trough level ของยา tacrolimus ในเลือด ประมาณ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา Advagraf แต่ต้องทำก่อนการให้ยาครั้งต่อไป ควรแนะนำให้ติดตามค่า trough level เป็นประจำ ในช่วง 2 สัปดาห์แรกภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ และทำการติดตามเป็นระยะๆ ในช่วง maintenance therapy ควรเฝ้าติดตามค่า trough level ของยา tacrolimus อย่างใกล้ชิดด้วยเมื่อมีการเปลี่ยนยา Prograf ไปเป็นยา Advagraf มีการปรับขนาดยา มีการเปลี่ยน immunosuppressive regimen หรือมีการให้ยาอื่นร่วมด้วย ซึ่งอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือด (ดูหัวข้อ 4.5) ความถี่ในการวัดระดับยาในเลือดจะขึ้นอยู่กับความจำเป็นทางคลินิก เนื่องจากยา tacrolimus เป็นตัวยาที่มีอัตราการกำจัดยาต่ำ จึงอาจใช้เวลาหลายวันในการปรับขนาดยา Advagraf ก่อนที่ระดับยาจะเข้าสู่สภาวะ steady state ที่กำหนดไว้

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลการรักษาที่ดีถ้าสามารถรักษาค่า trough level ของยา tacrolimus ต่ำกว่า 20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร มีความจำเป็นที่จะต้องพิจารณาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมด้วย เมื่อทำการแปลผลระดับยาในเลือด ในทางปฏิบัติ โดยทั่วไปแล้วค่า trough level ในเลือดจะอยู่ในช่วง 5-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ และ 10-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและหัวใจในระยะแรกภายหลังการผ่าตัด และในช่วง Maintenance therapy โดยทั่วไปแล้วความเข้มข้นของยาในเลือดจะอยู่ในช่วง 5-15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ไต และหัวใจ

กลุ่มประชากรเฉพาะ

ตับทำงานบกพร่อง

อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องรุนแรง เพื่อรักษาค่า blood trough level ของยา tacrolimus (ระดับยาต่ำสุด) ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายที่แนะนำ

ไตทำงานบกพร่อง

เนื่องจากการทำงานของไตไม่มีผลกระทบต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus (ดูหัวข้อ 5.2) จึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามเนื่องจากยา tacrolimus มีแนวโน้มที่จะเกิดการเป็นพิษต่อไตได้ จึงควรแนะนำให้ติดตามการทำงานของไตด้วยความระมัดระวัง (รวมถึง serial serum creatinine concentrations, การคำนวณ creatinine clearance และการติดตาม urine output)

เชื้อชาติ

เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยผิวขาว (caucasians) พบว่าผู้ป่วยผิวดำอาจต้องการขนาดยา tacrolimus ที่สูงกว่าเพื่อให้ได้ค่า trough level ที่ใกล้เคียงกัน

เพศ

ไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าผู้ป่วยชายและผู้ป่วยหญิง ต้องการขนาดยาที่แตกต่างกันเพื่อให้ได้ระดับ trough level ที่ใกล้เคียงกัน

ผู้สูงอายุ

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่แสดงว่าควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่เป็นที่ยอมรับถึงประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยของยา Advagraf ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากมีข้อมูลอยู่อย่างจำกัด

วิธีการให้ยา

Advagraf ประกอบด้วยตัวยา tacrolimus ในรูปแบบของยารับประทานวันละ 1 ครั้ง แนะนำให้รับประทานยา Advagraf ในขนาดยาต่อวัน เพียงวันละ 1 ครั้งในตอนเช้า ควรรับประทานยา Advagraf prolonged-release hard capsules ทันทีที่แกะเม็ดยาจากแผงยา ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำไม่ให้กลืนสารกันชื้น ควรกลืนแคปซูลทั้งหมดพร้อมของเหลว (ควรรับประทานพร้อมน้ำ)

โดยทั่วไปควรรับประทาน Advagraf ในขณะท้องว่าง หรืออย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนอาหาร หรือ 2-3 ชั่วโมงหลังอาหาร เพื่อให้เกิดการดูดซึมสูงสุด (ดูหัวข้อ 5.2) หากลิ้มรับประทานยาในตอนเช้าควรรับประทานยาทันทีที่จำได้ในวันเดียวกันนั้น ไม่ควรรับประทานยาในขนาด 2 เท่าในเช้าวันต่อไป

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ในช่วงแรกภายหลังการผ่าตัด ควรเริ่มให้การรักษาด้วย tacrolimus ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Prograf 5 mg/ml Concentrate for Infusion) ในขนาดยาประมาณ 1 ใน 5 ของขนาดยารับประทานที่แนะนำสำหรับข้อบ่งใช้นั้นๆ

4.3 ข้อห้ามใช้

ผู้ที่แพ้ตัวยา tacrolimus หรือส่วนประกอบอื่นของยานี้ ระบุไว้ที่หัวข้อ 6.1

ผู้ที่แพ้ยากลุ่ม macrolide อื่นๆ

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

มีการเฝ้าสังเกตความผิดปกติในการจ่ายยา รวมถึงการแทนที่ยา tacrolimus รูปแบบ immediate- หรือ prolonged-release โดยไม่ได้มีการควบคุม ไม่ได้ตั้งใจ หรือโดยประมาท พบว่านำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง รวมถึง graft rejection หรืออาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ซึ่งเป็นผลจากการที่ระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป ผู้ป่วยควรใช้ยา tacrolimus เพียงรูปแบบเดียวและใช้แบบแผนการให้ยาต่อวันให้สอดคล้องกับรูปแบบนั้นๆ การเปลี่ยนแปลงรูปแบบหรือแบบแผนการให้ยาควรทำภายใต้การควบคุมอย่างใกล้ชิดของผู้เชี่ยวชาญการปลูกถ่ายอวัยวะ (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.8)

ไม่แนะนำให้ใช้ Advagraf ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากมีข้อมูลด้านความปลอดภัยและ/หรือประสิทธิภาพในการรักษาอยู่อย่างจำกัด

ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกในการใช้ยา Advagraf รูปแบบ prolonged-release ในการรักษา allograft rejection ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ

ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกในการใช้ยา Advagraf ในการป้องกัน transplant rejection ใน heart allograft recipient ที่เป็นผู้ใหญ่

ในระยะแรกภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ควรเฝ้าติดตามค่าพารามิเตอร์ต่อไปนี้เป็นประจำ : ความดันโลหิต, ECG, สภาพของระบบประสาท และสภาพการมองเห็น, ระดับ glucose ในเลือดในขณะอดอาหาร, electrolyte (โดยเฉพาะ potassium), การทำงานของตับและไต, ค่าพารามิเตอร์ด้านโลหิตวิทยา, ค่าการแข็งตัวของเลือด และค่าโปรตีนในพลาสมา ถ้าพบการเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆ ในทางคลินิก ควรพิจารณาการปรับ immunosuppressive regimen

เมื่อใช้ยาที่อาจมีผลเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา – โดยเฉพาะยาที่ยับยั้ง CYP3A4 รุนแรง (เช่น telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin หรือ clarithromycin) หรือ ยาที่กระตุ้น CYP3A4 (เช่น rifampin, rifabutin) ร่วมกับยา tacrolimus ควรติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดเพื่อใช้ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อที่จะรักษาระดับยา tacrolimus ในเลือดให้เท่าเดิม แนะนำอย่างยิ่งในการดูแลระดับยา tacrolimus ในเลือดรวมทั้งในการดูแลการทำงานของไต การเกิดการยาวนานขึ้นของ QT เมื่อทำ ECG และผลข้างเคียงอื่นๆ ในระยะเริ่มแรกและดูแลอย่างต่อเนื่องภายใน 2-3 วันแรกของการได้รับยาร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 (ดูหัวข้อ 4.5)

เมื่อรับประทานยา Advagraf ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาเตรียมสมุนไพรที่ประกอบด้วย St. John's wort (*Hypericum perforatum*) เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ซึ่งทำให้ทั้งความเข้มข้นของยาในเลือดและผลการรักษาของยา tacrolimus ลดลง (ดูหัวข้อ 4.5)

มีรายงานการเกิดกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus อย่างไรก็ตามทุกรายถูกพิจารณาว่าเป็นอาการแทรกซ้อนจากการผ่าตัดเพื่อปลูกถ่ายอวัยวะ หรือเกิดเนื่องจากการติดเชื้อ ถุงที่ผนังอวัยวะ (diverticulum) หรือเนื้องอกชนิดร้าย เนื่องจากกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุเป็นเหตุการณ์ที่มีความสำคัญซึ่งอาจคุกคามต่อชีวิตหรืออาจมีความรุนแรง หากเกิดอาการที่น่าสงสัยควรพิจารณาให้การรักษาทันทีอย่างเพียงพอ รวมถึงการผ่าตัด

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยา ciclosporin และ tacrolimus ร่วมกัน และควรระมัดระวังในการใช้ยา tacrolimus ในผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับยา ciclosporin มาก่อน (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.5)

ควรหลีกเลี่ยงการรับประทาน potassium ในปริมาณสูง หรือการใช้ยากลุ่ม potassium – sparing diuretics (ดูหัวข้อ 4.5)

การใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ทราบว่ามีผลต่อระบบประสาท อาจทำให้ความเสี่ยงที่จะเกิดอาการเหล่านี้เพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5)

ยากดภูมิคุ้มกัน อาจมีผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายต่อการได้รับวัคซีน และในระหว่างการรักษาด้วยยา tacrolimus การให้วัคซีนอาจมีประสิทธิผลลดลง จึงควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนชนิดที่เชื้อถูกทำให้อ่อนแรง (live attenuated vaccine)

เนื่องจากระดับยา tacrolimus ในเลือด อาจเปลี่ยนแปลงได้อย่างมีนัยสำคัญในระยะเวลาที่มีภาวะท้องเสีย จึงควรแนะนำให้มีการติดตามความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดเป็นพิเศษในระยะเวลาที่มีภาวะท้องเสีย

ความผิดปกติของระบบหัวใจ (Cardiac disorders)

พบรายงานการเกิดอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathies) เช่น หัวใจห้องล่างโต (Ventricular hypertrophy) หรือ hypertrophy of septum ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prograf เพียงจำนวนน้อย อาการดังกล่าวจึงอาจเกิดขึ้นได้ เมื่อใช้ยา Advagraf ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถแก้ไขให้กลับสู่สภาพปกติได้ ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นมีสาเหตุจากการที่ trough concentration ในเลือดมีค่าสูงมากเกินไปกว่าระดับยาสูงสุดที่แนะนำ ปัจจัยอื่นๆ ที่พบว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความเสียหายในการเกิดอาการทางคลินิกเหล่านี้ ได้แก่ โรคหัวใจที่เป็นมาก่อน, การใช้ยา corticosteroid, โรคความดันโลหิตสูง, การทำงานของไตหรือตับบกพร่อง, การติดเชื้อ, การได้รับของเหลวมากเกินไป และอาการบวม นอกจากนี้ควรเฝ้าติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง โดยใช้วิธีการต่างๆ เช่น echocardiography หรือ ECG ในช่วงก่อนและหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะ (เช่น เริ่มครั้งแรกตอนเดือนที่ 3 และหลังจากนั้นทำเมื่อเดือนที่ 9-12) หากพบอาการผิดปกติ ควรพิจารณาลดขนาดยา Advagraf หรือเปลี่ยนยา

ที่ใช้ในการรักษาเป็นยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น ยา tacrolimus อาจทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น และอาจทำให้เกิด *Torsades de points* จึงควรให้ความระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด QT ยาวนานขึ้น รวมทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติส่วนตัว หรือประวัติครอบครัวในการเกิด QT ยาวนาน ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นช้าผิดปกติ และมีความผิดปกติของระดับเกลือแร่ ควรให้ความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย หรือสงสัยว่ามีอาการของกลุ่มอาการ QT ยาวที่เป็นแต่กำเนิด (Congenital Long QT Syndrome) หรือผู้ป่วยที่มีอาการ QT ยาวนานซึ่งเกิดภายหลัง หรือมีการใช้ยาร่วมกับยาที่ทราบว่าจะทำให้ QT interval ยาวนานขึ้น กระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของระดับเกลือแร่ หรือยาที่ทราบว่าจะทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5)

โรค Lymphoproliferative disorders และเนื้องอกชนิดร้าย

มีรายงานการเกิดโรค lymphoproliferative disorder ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ Epstein-Barr-Virus (EBV) (ดูหัวข้อ 4.8) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายตัวร่วมกัน เช่น การให้ antilymphocytic antibodies (เช่น basiliximab, daclizumab) ร่วมด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค lymphoproliferative disorder ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ EBV มีรายงานถึงผู้ป่วยที่มีผลลบต่อ EBV-Viral Capsid Antigen (VCA) จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรค lymphoproliferative disorder เพิ่มขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรมีการตรวจสอบเพื่อให้ทราบถึง EBV-VCA serology ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Advagraf จึงควรแนะนำให้ติดตามผล EBV-PCR ด้วยความระวังในระหว่างการรักษา การเกิดผลบวกต่อ EBV-PCR อาจคงอยู่ยาวนานเป็นเวลาหลายเดือน และไม่สามารถใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการเกิดโรค lymphoproliferative disease หรือ lymphoma

เช่นเดียวกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นๆ ที่ potent ยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงในการก่อให้เกิดมะเร็ง (secondary cancer) (ดูหัวข้อ 4.8)

เช่นเดียวกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นที่ทำให้เกิดความเสี่ยงในการเกิดเนื้องอกที่ผิวหนังเพิ่มขึ้น จึงควรลดการถูกแสงแดด และแสง UV โดยการสวมเสื้อผ้าเพื่อปกปิดและใช้สารป้องกันแสงแดด (sunscreen) ที่มีค่าการป้องกันสูง

ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้ง Advagraf จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการติดเชื้อฉวยโอกาส (แบคทีเรีย, เชื้อรา, ไวรัส และโปรโตซัว) เช่น การติดเชื้อไวรัส BK ที่ทำให้เกิดโรคไต การติดเชื้อไวรัส JC ที่ทำให้เกิดโรค progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) และการติดเชื้อ CMV การติดเชื้อเหล่านี้มักพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะการกดภูมิคุ้มกันรวมสูงและอาจนำไปสู่อาการรุนแรงหรือเสียชีวิตได้ซึ่งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญควรพิจารณาวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่ถูกกดภูมิคุ้มกันซึ่งมีการทำงานของไตเสื่อมลงหรือมีอาการทางระบบประสาท

ความเป็นพิษต่อไต

ยา Tacrolimus สามารถทำให้เกิดการทำงานของไตบกพร่องทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะเนื่องจากยาทำให้หลอดเลือดบริเวณไตหดตัว มีพิษต่อท่อไตและเนื้อไต ไตทำงานบกพร่องแบบเฉียบพลันทำให้ serum creatinine สูง โฟสเฟตเชื่อมโยงในเลือดสูง ปริมาณปัสสาวะขับออกมาน้อยลงและยูริกในเลือดสูง ซึ่งปกติจะกลับสู่สภาวะปกติได้ การทำงานของไตบกพร่องเรื้อรังมีลักษณะเฉพาะคือไตทำงานผิดปกติเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ระดับยูเรียในเลือดเพิ่มขึ้น และมีโปรตีนในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิดเพื่อปรับขนาดยาและอาจจำเป็นต้องลดขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ลงชั่วคราวหรือหยุดยา การทำงานของไตบกพร่องแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการรักษาแบบทันที่อาจทำให้อาการรุนแรงขึ้นนำไปสู่ภาวะไตบกพร่องเรื้อรังได้

การใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไตอาจมีผลทำให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น เมื่อจำเป็นต้องใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไต ควรติดตามการทำงานของไตและระดับยา tacrolimus ในเลือดเป็นประจำ และควรพิจารณาปรับขนาดยา tacrolimus และ/หรือยาอื่นที่มีพิษต่อไตตั้งแต่เริ่มใช้ยา ตลอดระยะเวลาการใช้ยาาร่วมกันและเมื่อหยุดการใช้ยาร่วมกัน

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

มีรายงานการเกิด posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus หากเกิดอาการที่บ่งถึงกลุ่มอาการนี้ เช่น ปวดศีรษะ, การเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัว, อาการชัก, และการมองเห็นผิดปกติ ควรดำเนินการทางรังสีวิทยา (เช่น MRI) หากวินิจฉัยว่าเกิดกลุ่มอาการ PRES แนะนำให้ควบคุมระดับความดันโลหิต และอาการชัก และหยุดการใช้ยา tacrolimus ทันที ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับเข้าสู่สภาวะปกติโดยสมบูรณ์หลังจากได้รับการดูแลรักษาด้วยมาตรการที่เหมาะสม

ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (Pure Red Cell Aplasia)

พบรายงานการเกิด pure red cell aplasia (PRCA) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tacrolimus พบรายงานผู้ป่วยทุกรายมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด PRCA เช่น การติดเชื้อ parvovirus B19 โรคที่เป็นอยู่ หรือยาอื่นๆ ที่ทำให้เกิด PRCA Thrombotic microangiopathy (TMA) (รวมถึง haemolytic uraemic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP))

Thrombotic microangiopathy อาจมีสาเหตุหลายประการ ปัจจัยเสี่ยงของ TMA ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ การติดเชื้อรุนแรง graft-versus-host disease (GVHD) แอนติเจนของเม็ดเลือดขาวในมนุษย์ (Human Leukocyte Antigen (HLA) ไม่ตรงกัน การใช้ยาที่ยับยั้ง calcineurin (calcineurin inhibitors) และ mammalian target of rapamycin (mTOR) (mTOR inhibitors) ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้เพียงอย่างเดียวหรือหลายอย่างร่วมกันอาจส่งผลต่อความเสี่ยงของ TMA

การใช้ยา Tacrolimus และสารยับยั้ง mTOR ร่วมกันอาจส่งผลต่อความเสี่ยงของ TMA

กลุ่มประชากรเฉพาะ

ประสิทธิภาพในการใช้ยาก่อนข้างจำกัดในผู้ป่วยที่ไม่ใช่คนผิวขาว และในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในด้าน immunology สูง (เช่น ผู้ที่มีการทำ retransplantation มีหลักฐานการเกิด panel reactive antibodies, PRA)

อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2)

ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

Advagraf capsule ประกอบด้วย lactose ดังนั้นไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางกรรมพันธุ์ แม้ว่าจะพบได้น้อย ได้แก่ galactose intolerance, the Lapp lactose deficiency หรือ glucose – galactose malabsorption หมึกพิมพ์ที่ใช้บนแคปซูลประกอบด้วย soya lecithin ผู้ป่วยที่แพ้ถั่วลิสงหรือถั่วเหลือง ควรได้รับการคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ Advagraf กับความเสี่ยงและความรุนแรงของการแพ้ที่จะเกิดขึ้น

4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาดวอื่น หรือปฏิกริยาในรูปแบบอื่น

Tacrolimus ในร่างกายจะถูกเมตาโบไลซ์โดย CYP3A4 ในตับ ยังพบหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ามีการเมตาโบไลซ์ในระบบทางเดินอาหารด้วย CYP3A4 ที่ผนังลำไส้เล็ก การใช้ตัวยาที่มีผลยับยั้งหรือกระตุ้น CYP3A4 ร่วมกับอาจมีผลต่อการเมตาโบไลซ์ตัวยา tacrolimus และอาจมีผลต่อการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับ tacrolimus ในเลือด อาจจำเป็นต้องพิจารณาการลดขนาดยาอย่างมีนัยสำคัญและการเพิ่มช่วงระยะห่างของการให้ยาแต่ละครั้งที่ยาวนานขึ้นเพื่อรักษาระดับยา tacrolimus ให้เท่าเดิมเมื่อให้ยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 รุนแรง โดยเฉพาะ telaprevir อาจเกิดการเพิ่มขึ้นของระดับยา tacrolimus อย่างรวดเร็วเมื่อให้ยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 มีรายงานการเกิดการเพิ่มขึ้นของระดับยา tacrolimus อย่างรวดเร็วภายใน 1-3 วันแรกหลังจากได้รับยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 รุนแรง เช่น clarithromycin ทั้ง ๆ ที่ลดระดับขนาดยา tacrolimus ทันทัน ดังนั้นจึงแนะนำให้ระมัดระวังในการดูแลระดับยา tacrolimus ในเลือดรวมทั้งในการดูแลการทำงานของไต การเกิดการยาวนานขึ้นของ QT เมื่อทำ ECG และผลข้างเคียงอื่น ๆ ในระยะเริ่มแรกและดูแลอย่างต่อเนื่องภายใน 2-3 วันแรกของการได้รับยาร่วมกัน (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.4)

ยายับยั้ง CYP3A4 มีแนวโน้มทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงขึ้น

การใช้สารที่ระบุต่อไปนี้แสดงผลทางคลินิกในการทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มขึ้น :

พบปฏิกริยาที่รุนแรง เมื่อให้ร่วมกับยาด้านเชื้อรา เช่น ketoconazole fluconazole itraconazole และ

voriconazole ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin HIV protease inhibitors (ตัวอย่างเช่น แต่ไม่ได้

จำกัดเฉพาะ ritonavir nelfinavir saquinavir) HCV protease inhibitors (ตัวอย่างเช่น แต่ไม่ได้จำกัดเฉพาะ

telaprevir boceprevir) หรือ letermovir การใช้ยาร่วมกับสารเหล่านี้ อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา tacrolimus ที่ใช้ในผู้ป่วยเกือบทั้งหมด การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มขึ้นของระดับยาในเลือด เป็นผลสำคัญที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของค่า bioavailability ของ tacrolimus ชนิดรับประทาน ซึ่งเกิดจาก gastrointestinal metabolism ถูกยับยั้ง พบผลต่อการกำจัดยาที่ตับ (hepatic clearance) เพียงเล็กน้อย

พบปฏิกิริยาเล็กน้อย เมื่อให้ร่วมกับยา clotrimazole, clarithromycin, josamycin, nifedipine, nicardipine, diltiazem, amiodarone, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazole, nefazodone และการใช้ยาสมุนไพรที่มีส่วนประกอบของสารสกัด *Schisandra sphenanthera*

การศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่าสารเหล่านี้มีผลยับยั้งการเมตาโบไลซ์ยา tacrolimus :

Bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, miconazole, midazolam, nilvadipine, norethindrone, quinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin

มีรายงานว่า grapefruit juice ทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยง

Lansoprazole และ ciclosporin อาจเสริมฤทธิ์ ในการยับยั้ง การเมตาโบไลซ์ยา tacrolimus ด้วย CYP3A4 จึงทำให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มขึ้น

ปฏิกิริยาอื่นๆ ที่มีแนวโน้มทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงขึ้น

ยา tacrolimus จับกับโปรตีนในพลาสมาในปริมาณสูง จึงควรพิจารณาเนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยากับตัวยาอื่นๆ ที่มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาสูง (เช่น NSAIDs, ยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน หรือยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน)

ปฏิกิริยาอื่นๆ ที่อาจมีผลทำให้ระดับยา tacrolimus ในร่างกายเพิ่มขึ้น รวมถึง prokinetic agents (เช่น metoclopramide และ cisapride), cimetidine และ magnesium – aluminum– hydroxide

Cannabidiol ทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดสูงขึ้น ยังไม่ได้รับการยืนยันถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยา

ติดตามดูแลระดับยา tacrolimus ในเลือด และผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด และปรับขนาดยา Tacrolimus เมื่อจำเป็น เมื่อให้ยา cannabidiol ร่วมกับยา Advagraf

ยากระตุ้น CYP3A4 มีแนวโน้มทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดลดลง

การใช้สารที่ระบุต่อไปนี้จะแสดงผลทางคลินิกในการทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดลดลง :

พบปฏิกิริยาที่รุนแรง เมื่อให้ร่วมกับ rifampicin, phenytoin, St.John's wort (*Hypericum perforatum*) ซึ่งอาจทำให้ต้องเพิ่มขนาดยา tacrolimus ในผู้ป่วยเกือบทั้งหมด พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาทางคลินิกที่มีนัยสำคัญ เมื่อให้ร่วมกับ Phenobarbital การใช้ยา corticosteroids ในขนาด maintenance dose มีผลทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดลดลง

การให้ยา prednisolone หรือ methylprednisolone ในขนาดสูง สำหรับการรักษา acute rejection อาจมีผลทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดเพิ่มขึ้นหรือลดลง

Carbamazepine metamizole และ isoniazid มีแนวโน้มที่ทำให้ความเข้มข้นของยา tacrolimus ลดลง

Caspofungin ทำให้ระดับยา tacrolimus ในเลือดลดลง ยังไม่ได้รับการยืนยันถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยา

ผลของยา tacrolimus ต่อการเมตาโบไลซ์ยาอื่นๆ

Tacrolimus จัดเป็น CYP3A4 inhibitor ดังนั้นการให้ยา tacrolimus ร่วมกับยาอื่นๆ ที่ถูกเมตาโบไลซ์ด้วย CYP3A4 อาจมีผลต่อการเมตาโบลิซึมของยานั้นๆ ค่าครึ่งชีวิตของยา ciclosporin จะยาวขึ้น เมื่อให้ร่วมกับยา tacrolimus นอกจากนี้ อาจเสริมฤทธิ์ความเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้น จากเหตุผลเหล่านี้ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา ciclosporin และ tacrolimus ร่วมกัน และควรระมัดระวัง เมื่อให้ยา tacrolimus แก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา ciclosporin มาก่อน (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.4)

พบว่ายา tacrolimus ทำให้ระดับยา phenytoin ในเลือดสูงขึ้น

เนื่องจากยา tacrolimus อาจทำให้การกำจัดยาคุมกำเนิดกลุ่ม steroid ลดลง จึงมีผลทำให้ระดับฮอร์โมนสูง ดังนั้นจึงควรให้ความใส่ใจเป็นพิเศษ ในการตัดสินใจเลือกวิธีการคุมกำเนิด

ข้อมูลปฏิกิริยาระหว่างยา tacrolimus และ statins มีอยู่จำกัด จากข้อมูลทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม statin โดยส่วนใหญ่จะไม่ถูกทำให้เปลี่ยนแปลง เมื่อให้ร่วมกับยา tacrolimus ผลการทดลองในสัตว์ แสดงให้เห็นว่ายา tacrolimus อาจมีผลทำให้ การกำจัดยา pentobarbital และ antipyrine ลดลง และทำให้ค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้น

การให้ยาร่วมกับ mycophenolic acid (MPA):

ควรให้ความระมัดระวังในการให้ยาเมื่อเปลี่ยนยา ciclosporin เป็น tacrolimus หรือจาก tacrolimus เป็น ciclosporin เมื่อให้ร่วมกับยา tacrolimus ระดับยา MPA จะสูงขึ้นมากกว่าเมื่อให้ร่วมกับยา ciclosporin เนื่องจาก ciclosporin ชัดขวาง enterohepatic recirculation ของ MPA ในขณะที่ tacrolimus ไม่ได้ชัดเจนขวางกระบวนการดังกล่าว แนะนำให้ติดตามระดับยาในการรักษาของ MPA

ปฏิกิริยาอื่นๆ ที่มีผลทำให้ผลทางคลินิกลดลง

การให้ยา tacrolimus ร่วมกับยาที่ทราบว่ามีผลต่อความเป็นพิษต่อไตหรือระบบประสาท อาจทำให้อาการเหล่านี้เพิ่มขึ้น (เช่น aminoglycosides, gyrase inhibitors, vancomycin, cotrimoxazole, NSAIDs, ganciclovir or aciclovir)

พบความเป็นพิษต่อไตเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยา amphotericin B และ ibuprofen ร่วมกับยา tacrolimus

เนื่องจากการรักษาด้วยยา tacrolimus อาจมีผลทำให้เกิดอาการ potassium ในเลือดสูงที่เป็นอยู่เพิ่มมากขึ้น จึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทาน potassium ในปริมาณสูง หรือการใช้ยากลุ่ม potassium – sparing diuretics

(เช่น amiloride, triamterene หรือ spironolactone) (ดูหัวข้อ 4.4)

ยากดภูมิคุ้มกัน อาจมีผลกระทบต่อการทำงานของร่างกายต่อการได้รับวัคซีน และในระหว่างการรักษาด้วยยา tacrolimus การให้วัคซีนอาจมีประสิทธิภาพลดลง จึงควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนชนิดที่เชื้อถูกทำให้อ่อนแรง (live attenuated vaccine) (ดูหัวข้อ 4.4)

ผลกระทบของการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต้านไวรัสโดยตรง (direct-acting antiviral (DAA) therapy)

เภสัชจลนศาสตร์ของ Tacrolimus อาจได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับในระหว่างการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต้านไวรัสโดยตรง (DAA therapy) ซึ่งเกี่ยวข้องกับอัตราการกำจัดไวรัส HCV จำเป็นต้องดูแลอย่างใกล้ชิด วัดระดับยาและปรับขนาดยา Tacrolimus เพื่อให้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างต่อเนื่อง

4.6 การเจริญพันธุ์, การตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

การตั้งครรภ์

ข้อมูลการศึกษาในคนแสดงให้เห็นว่า ยา tacrolimus สามารถผ่านรกได้และทารกที่ได้รับยา tacrolimus ผ่านทางมดลูกอาจพบความเสี่ยงที่จะเกิดการคลอดก่อนกำหนด ความผิดปกติ/ความพิการแต่กำเนิด น้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำ และการหายใจอึดอัดของทารกในครรภ์ การใช้ยา tacrolimus ในระหว่างตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับสภาวะคลอดก่อนกำหนด ภาวะโปตัสเซียมในเลือดสูง และความบกพร่องในการทำงานของไตในทารกแรกเกิด ยา tacrolimus อาจเพิ่มการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในหญิงมีครรภ์ที่เป็นเบาหวาน (รวมทั้งเบาหวานตามอายุครรภ์) ควรติดตามระดับ glucose ในเลือดอย่างสม่ำเสมอ

ยา tacrolimus อาจทำให้ความดันเลือดสูงในหญิงมีครรภ์รุนแรงขึ้นและเพิ่มการเกิดพิษต่อครรภ์ระยะก่อนซั๊ก ควรติดตามระดับความดันโลหิต

หญิงและชายวัยเจริญพันธุ์ควรพิจารณาวิธีการคุมกำเนิดที่เหมาะสมก่อนการรักษาด้วยยา Tacrolimus ควรพิจารณาการรักษาด้วยยา tacrolimus ในหญิงมีครรภ์ เมื่อไม่มีทางเลือกอื่นที่ปลอดภัยกว่า และเมื่อพิจารณาประโยชน์ที่ได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารก

จากการศึกษาในหนูแรทและกระต่าย พบว่ายา tacrolimus ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อน เมื่อให้ยาในขนาดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ (ดูหัวข้อ 5.3)

การให้นมบุตร

ข้อมูลการศึกษาในคน แสดงให้เห็นว่ายา tacrolimus สามารถขับออกทางน้ำนมได้ ไม่มีการประเมินผลของยา tacrolimus ต่อทารกที่ได้รับน้ำนมหรือการผลิดน้ำนม ยังไม่ทราบถึงอันตรายที่จะเกิดขึ้นต่อทารกแรกเกิด ดังนั้น ผู้หญิงจึงไม่ควรให้นมบุตรในขณะที่ได้รับยา Advagraf

การเจริญพันธุ์

พบผลเสียของยา tacrolimus ต่อการเจริญพันธุ์ในหนูแรทเพศผู้ในรูปแบบของการที่จำนวนและการเคลื่อนไหวของตัวอสุจิลดลง (ดูหัวข้อ 5.3)

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้ และการใช้เครื่องจักร

ยา tacrolimus อาจรบกวนการมองเห็นและระบบประสาท ผลดังกล่าวนี้อาจจะเพิ่มมากขึ้น เมื่อให้ยา tacrolimus ร่วมกับแอลกอฮอล์

ไม่มีการศึกษาถึงผลของยา tacrolimus (Advagraf) ต่อความสามารถในการขับขี้ และการใช้เครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

เป็นการยากที่จะระบุอาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดจากยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ เนื่องจาก ภาวะของโรคต่างๆ ที่เป็นอยู่ และการใช้ยาหลายๆ ตัวร่วมกัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับการรายงานส่วนใหญ่ (เกิดในผู้ป่วย > 10%) คือ สิ้น, ไตทำงานบกพร่อง, น้ำตาลในเลือดสูง, เบาหวาน, potassium ในเลือดสูง, การติดเชื้อ, ความดันเลือดสูง และนอนไม่หลับ

ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุมีขอบเขตดังนี้: พบบ่อยมาก - very common ($\geq 1/10$); พบบ่อย - common ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย - uncommon ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบน้อย - rare ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$); พบน้อยมาก - very rare ($< 1/10,000$), ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณค่าได้จากข้อมูลที่มีอยู่) เมื่อจัดกลุ่มตามความถี่ในการเกิด อาการไม่พึงประสงค์จะถูกเรียงลำดับตามความร้ายแรงที่ลดลง

การติดเชื้อและการได้รับ parasite (Infections and infestations)

เช่นเดียวกับสารกดภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์แรงตัวอื่นๆ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดการติดเชื้อ (ไวรัส, แบคทีเรีย, รา, โปรโตซัว) ภาวะการติดเชื้อที่มีอยู่ก่อนอาจรุนแรงขึ้น อาจพบทั้งการติดเชื้อทั่วร่างกายหรือเฉพาะที่

มีรายงานการเกิดการติดเชื้อไวรัส BK ที่ทำให้เกิดโรคไต และการติดเชื้อไวรัส JC ที่ทำให้เกิดโรค progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้ง Advagraf

เนื้องอก, มะเร็ง และ อื่นๆ (Neoplasms benign, malignant and unspecified)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดมะเร็ง มีรายงานการเกิดทั้งเนื้องอกปกติหรือมะเร็ง รวมทั้ง EBV-associated lymphoproliferative disorders และ skin malignancies เมื่อได้รับการรักษาด้วย tacrolimus

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง (Blood and lymphatic system disorders)

- พบบ่อย : โลหิตจาง, thrombocyte น้อยกว่าปกติ, leukocyte น้อยกว่าปกติ, ค่าการตรวจเม็ดเลือดแดงผิดปกติ, leukocytosis
- พบไม่บ่อย : การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ, จำนวนเซลล์ในเลือดลดลง, neutrocyte น้อยกว่าปกติ, การแข็งตัวของเลือดและการมีเลือดออกผิดปกติ, thrombotic microangiopathy
- พบน้อย : เกิดเลือดลดลง เลือดคั่งเป็นจุด, ค่า prothrombin ในเลือดต่ำ
- ไม่ทราบ : ภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง, ภาวะที่เลือดมี granulocytes น้อยกว่าปกติมาก, โลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก, ภาวะเป็นไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune system disorders)

พบอาการแพ้ และ anaphylactoid reactions ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus (ดูหัวข้อ 4.4)

ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (Endocrine disorders)

พบน้อย : ขนดก

ความผิดปกติของระบบ Metabolism และโภชนาการ (Metabolism and nutrition disorders)

- พบบ่อยมาก : เบาหวาน, น้ำตาลในเลือดสูง, potassium ในเลือดสูง
- พบบ่อย : metabolic acidoses, ค่าelectrolyte อื่นๆ ผิดปกติ, sodiumในเลือดต่ำ, มีของเหลวมากเกินไป, uric ในเลือดสูง, magnesium ในเลือดต่ำ, potassium ในเลือดต่ำ, calcium ในเลือดต่ำ, ความอยากอาหารลดลง, cholesterol ในเลือดสูง, ไขมันในเลือดสูง, triglycerideในเลือดสูง, phosphate ในเลือดต่ำ
- พบไม่บ่อย : การขาดน้ำ, น้ำตาลในเลือดต่ำ, proteinในเลือดต่ำ, phosphate ในเลือดสูง

ความผิดปกติทางจิต (Psychiatric disorders)

- พบบ่อยมาก : นอนไม่หลับ
- พบบ่อย : สับสน และรู้สึกงุนงงสับสน, ซึมเศร้า, อาการวิตกกังวล, ประสาทหลอน, ความผิดปกติของจิตใจ, มีอารมณ์เศร้า, อารมณ์ไม่ปกติและไม่สงบ, ผื่นร้าย
- พบไม่บ่อย : ความผิดปกติทางจิต

ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders)

- พบบ่อยมาก : ปวดศีรษะ, สั่น
- พบบ่อย : ระบบประสาทผิดปกติ, ชัก, ความรู้สึกตัวผิดปกติ, ระบบประสาทส่วนปลายผิดปกติ, มึนงง, การไร้ความรู้สึก, การเขียนผิดปกติ
- พบบ่อย : เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, เลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง และโรคหลอดเลือดในสมอง, coma, ความผิดปกติในการพูดและการใช้ภาษา, paralysis และ paresis, สูญเสียความทรงจำ
- พบน้อย : รู้สึกเครียด
- พบน้อยมาก : กล้ามเนื้ออ่อนล้า
- ไม่ทราบ : posterior reversible encephalopathy syndrome

ความผิดปกติของตา (Eye disorders)

- พบบ่อย : ความผิดปกติของตา, การเห็นภาพไม่ชัด, กลัวแสง
- พบบ่อย : ต้อกระจก
- พบน้อย : การมองไม่เห็น
- ไม่ทราบ : โรคของระบบประสาทเกี่ยวกับตา

ความผิดปกติของหูและหูส่วนใน (Ear and labyrinth disorders)

- พบบ่อย : หูอื้อ
- พบบ่อย : hypoacusis
- พบน้อย : หูหนวก
- พบน้อยมาก : การได้ยินผิดปกติ

ความผิดปกติของระบบหัวใจ (Cardiac disorders)

- พบบ่อย : ischaemic coronary artery disorders, หัวใจเต้นเร็ว
- พบบ่อย : หัวใจล้มเหลว, ventricular arrhythmias และหัวใจหยุดเต้น, supraventricular arrhythmias, โรคกล้ามเนื้อหัวใจ, ผลการตรวจ ECG ผิดปกติ, ventricular hypertrophy, ใจสั่น, ความผิดปกติของอัตราการเต้นของหัวใจและชีพจร
- พบน้อย : pericardial effusion
- พบน้อยมาก : echocardiogram ผิดปกติ, electrocardiogram พบการเกิด QT prolonged, Torsades de pointes

ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular disorders)

พบบ่อยมาก : ความดันเลือดสูง

พบบ่อย : thrombotic and ischaemic events, ความดันเลือดต่ำผิดปกติ, การมีเลือดออก, ความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย

พบไม่บ่อย : หลอดเลือดดำบริเวณขาอุดตัน, ช็อก, infarction

ความผิดปกติของระบบหายใจ, หลอดลมและเยื่อแก้วกลางช่องอก (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)

พบบ่อย : โรคปอด, การหายใจลำบาก, ของเหลวในเยื่อหุ้มปอด, ไอ, คออักเสบ, คัดจมูก และจมูกอักเสบ

พบไม่บ่อย : การหายใจล้มเหลว, ความผิดปกติของระบบหายใจ, หอบ

พบน้อย : acute respiratory distress syndrome

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disorders)

พบบ่อยมาก : ท้องเสีย, คลื่นไส้

พบบ่อย : มีสัญญาณและอาการของโรคระบบทางเดินอาหาร, อาเจียน, ปวดที่ระบบทางเดินอาหารและปวดท้อง, การอักเสบของระบบทางเดินอาหารและลำไส้, เลือดออกที่กระเพาะอาหารและลำไส้, กระเพาะอาหารและลำไส้เป็นแผล และกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ, ฝี, กระเพาะอักเสบและเป็นแผล, ท้องผูก, มีสัญญาณและอาการของอาหารไม่ย่อย, ท้องอืด, ท้องพองบวมและปวดท้อง, ถ่ายเหลว

พบไม่บ่อย : ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรัง, ค่า amylase เพิ่มขึ้น, ลำไส้เล็กส่วนปลายไม่เคลื่อนไหว, โรค gastroesophageal reflux, gastric emptying บกพร่อง

พบน้อย : โพรซคัลาย cyst ที่ตับอ่อนและลำไส้เล็กส่วนปลาย

ความผิดปกติของตับและระบบน้ำดี (Hepatobiliary disorders)

พบบ่อยมาก : การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ

พบบ่อย : ความผิดปกติของท่อน้ำดี, เซลล์ตับถูกทำลายและตับอักเสบ, การยับยั้งการไหลของน้ำดี และดีซ่าน

พบน้อย : หลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน, การเกิดลิ่มเลือดของหลอดเลือดที่ตับ

พบน้อยมาก : ตับวาย

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and subcutaneous tissue disorders)

พบบ่อย : ผื่นแดง, ผื่นคัน, ผื่นม่วง, ลิว, เหงื่อออกเพิ่มขึ้น

พบไม่บ่อย : ผิวหนังอักเสบ, แพ้แสง
พบน้อย : เนื้อเยื่อผิวหนังชั้นนอกตาย
พบน้อยมาก : Stevens Johnson syndrome

ความผิดปกติของกระดูก/กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders)

พบบ่อย : ปวดข้อ, ปวดหลัง, กล้ามเนื้อหดเกร็ง, ปวดแขนขา*
พบไม่บ่อย : ความผิดปกติเกี่ยวกับข้อต่อ
พบน้อย : การเคลื่อนไหวลดลง

ความผิดปกติของไตและระบบปัสสาวะ (Renal and urinary disorders)

พบบ่อยมาก : ไตทำงานบกพร่อง
พบบ่อย : ไตวาย, ไตวายเฉียบพลัน, ภาวะไตเป็นพิษ, renal tubular necrosis, ระบบปัสสาวะผิดปกติ, ปัสสาวะน้อย, อาการของภาวะพิษปัสสาวะและท่อปัสสาวะ
พบไม่บ่อย : haemolytic uraemic syndrome, ปัสสาวะไม่ออก
พบน้อยมาก : โรคไต, ภาวะพิษปัสสาวะอักเสบ เลือดออก

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และทรวงอก (Reproductive system and breast disorders)

พบไม่บ่อย : อาการปวดประจำเดือน และเลือดออกที่มดลูก

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ให้ยา (General disorders and administration site conditions)

พบบ่อย : มีไข้, ปวดและรู้สึกไม่สบาย, asthenic conditions, บวม, การรับรู้คุณสมบัติของร่างกายถูกรบกวน, alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้น, น้ำหนักเพิ่มขึ้น
พบไม่บ่อย : น้ำหนักลดลง, มีอาการคล้ายกับไข้หวัดใหญ่, lactate dehydrogenase ในเลือดเพิ่มขึ้น, รู้สึกกระวนกระวายใจ, ความรู้สึกผิดปกติ, อวัยวะต่างๆในร่างกายลึ้มเหลว, chest pressure sensation, ไม่ทนต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ
พบน้อย : หกล้ม, เป็นแผล, แขนงหน้าอก, กระจายน้ำ
พบน้อยมาก : เนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้น

การบาดเจ็บ, อาการพิษ, อาการแทรกซ้อนจากการผ่าตัด (Injury, poisoning and procedural complications)

พบบ่อย : primary graft dysfunction

มีการเฝ้าสังเกตความผิดปกติในการจ่ายยา รวมถึงการแทนที่ยา tacrolimus รูปแบบ immediate- หรือ prolonged-release โดยไม่ได้มีการควบคุม ไม่ได้ตั้งใจ หรือโดยประมาท พบรายงานการเกิด transplant rejection (ไม่สามารถประมาณค่าความถี่ได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

*: พบรายงานผู้ป่วยของการเกิดอาการปวดแขนขาซึ่งเป็นอาการปวดที่เหนียวนำมาจากยาที่ยับยั้ง Calcineurin (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)) ซึ่งส่วนใหญ่จะแสดงอาการปวดทั้งสองข้างแบบสมมาตร มีอาการรุนแรง และปวดมากบริเวณขา

4.9 การใช้ยาเกินขนาด

ประสบการณ์การใช้ยาเกินขนาดมีอยู่จำกัด มีรายงานการใช้ยา tacrolimus เกินขนาดโดยไม่ตั้งใจในผู้ป่วยหลายราย; อาการที่เกิดขึ้น ได้แก่ อาการสั่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้และอาเจียน การติดเชื้อ ลมพิษ เฉื่อยชา เชื่องซึม (lethargy) และการเพิ่มขึ้นของค่า blood urea nitrogen creatinine ในซีรัม และระดับ alanine aminotransferase

ยังไม่มี antidote ที่มีความจำเพาะต่อยา tacrolimus ถ้ามีการใช้ยาเกินขนาด ควรให้การรักษาทั่วไปที่เหมาะสม และให้การรักษาตามอาการ

เนื่องจากคุณสมบัติของยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ความสามารถในการละลายในน้ำต่ำ และมีการจับกับเซลล์เม็ดเลือดแดงและโปรตีนในพลาสมาสูงจึงคาดว่า tacrolimus จะไม่ถูก dialyze ออกไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับโปรตีนในพลาสมาสูงมาก พบว่าการทำ haemofiltration หรือ haemodiafiltration จะมีประสิทธิผลในการลดความเข้มข้นที่ทำให้เกิดอาการพิษ ในกรณีที่เกิดความเป็นพิษจากการรับประทาน ให้ทำการล้างท้อง และ/หรือ การใช้ adsorbents (เช่น activated charcoal) อาจจะมีประโยชน์หากใช้ทันทีหลังจากรับประทานยา

5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

pharmacotherapeutic group : Immunosuppressants, calcineurin inhibitors, ATC code : L04AD02

กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อศึกษาระดับโมเลกุล พบว่ายา tacrolimus ออกฤทธิ์ โดยการจับกับโปรตีนภายในเซลล์ (FKBP12) เกิดเป็นสารประกอบเสถียรภายในเซลล์ สารประกอบเชิงซ้อนของ FKBP12-tacrolimus จะจับกันอย่างจำเพาะเจาะจงแบบแข่งขัน และจะมีผลยับยั้ง calcineurin จึงนำไปสู่การยับยั้งกลไกการเกิด T-cell signal transduction แบบ calcium-dependent ดังนั้นจึงมีผลป้องกันการเกิด การถอดรหัสทางพันธุกรรมของ cytokine gene Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์แรง และได้รับการพิสูจน์แล้วทั้งจากการศึกษา *in vitro* และ *in vivo* Tacrolimus ยับยั้งการสร้าง cytotoxic lymphocyte ซึ่งมีผลสำคัญต่อการเกิด graft rejection โดย tacrolimus จะมีผลยับยั้งการเกิด T-cell activation และ T-helper-cell dependent B-cell proliferation รวมทั้งการสร้าง lymphokines (เช่น interleukins-2, -3 และ γ -interferon) และการแสดงผลของ interleukin-2-receptor

ผลจากการศึกษาทางคลินิกโดยการใช้ Advagraf (tacrolimus) วันละ 1 ครั้ง

การผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง Advagraf และ Prograf ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่ได้จากผู้เสียชีวิต (*de novo*) จำนวน 471 ราย โดยให้ร่วมกับยา corticosteroids อัตราการเกิด acute rejection ที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจชิ้นเนื้อภายใน 24 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย เท่ากับ 32.6% ในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf (N=237) และ 29.3% ในกลุ่มที่ได้รับ Prograf (N=234) ความแตกต่างในการรักษา (Advagraf – Prograf) เท่ากับ 3.3% (95% confidence interval [-5.7%, 12.3%]) อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 89.2% สำหรับ Advagraf และ 90.8% สำหรับ Prograf ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf เสียชีวิตจำนวน 25 ราย (ผู้หญิง 14 ราย, ผู้ชาย 11 ราย) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Prograf เสียชีวิตจำนวน 24 ราย (ผู้หญิง 5 ราย, ผู้ชาย 19 ราย) การอยู่รอดของตับที่ทำการปลูกถ่ายระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 85.3% สำหรับ Advagraf และ 85.6% สำหรับ Prograf

การผ่าตัดปลูกถ่ายไต

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง Advagraf และ Prograf ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้จากผู้เสียชีวิต (*de novo*) จำนวน 667 ราย โดยให้ร่วมกับยา mycophenolate mofetil (MMF) และ corticosteroids อัตราการเกิด acute rejection ที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจชิ้นเนื้อภายใน 24 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย เท่ากับ 18.6% ในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf (N=331) และ 14.9% ในกลุ่มที่ได้รับ Prograf (N=336) ความแตกต่างในการรักษา (Advagraf – Prograf) เท่ากับ 3.8% (95% confidence interval [-2.1%, 9.6%]) อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 96.9% สำหรับ Advagraf และ 97.5% สำหรับ Prograf ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf เสียชีวิตจำนวน 10 ราย (ผู้หญิง 3 ราย, ผู้ชาย 7 ราย) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Prograf เสียชีวิตจำนวน 8 ราย (ผู้หญิง 3 ราย, ผู้ชาย 5 ราย) การอยู่รอดของไตที่ทำการปลูกถ่ายระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 91.5% สำหรับ Advagraf และ 92.8% สำหรับ Prograf

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง Prograf, ciclosporin และ Advagraf ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้จากผู้เสียชีวิต (*de novo*) จำนวน 638 ราย โดยให้ร่วมกับยา basiliximab antibody induction, MMF และ corticosteroids อุบัติการณ์การเกิดความล้มเหลวของประสิทธิภาพในการรักษาที่ 12 เดือน (ได้แก่ ตาย สูญเสียอวัยวะที่ทำการปลูกถ่าย เกิด acute rejection ที่ได้รับการยืนยันโดยหรือขาดการติดตามผล) เท่ากับ 14.0% ในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf (N=214), 15.1% ในกลุ่มที่ได้รับ Prograf (N=212) และ 17.0% ในกลุ่มที่ได้รับ ciclosporin (N=212) ความแตกต่างในการรักษา เท่ากับ -3.0% (Advagraf-ciclosporin) (95.2% confidence interval [-9.9%, 4.0%]) และ -1.9% (Prograf-ciclosporin) (95.2% confidence interval [-8.9%, 5.2%]) อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 98.6% สำหรับ Advagraf, 95.7% สำหรับ Prograf และ 97.6% สำหรับ ciclosporin ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Advagraf เสียชีวิตจำนวน 3 ราย (ผู้ชายทั้งหมด)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ Prograf เสียชีวิตจำนวน 10 ราย (ผู้หญิง 3 ราย, ผู้ชาย 7 ราย) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ciclosporin เสียชีวิตจำนวน 6 ราย (ผู้หญิง 3 ราย, ผู้ชาย 3 ราย) การอยู่รอดของไตที่ทำกรปลูกถ่ายระยะเวลา 12 เดือน เท่ากับ 96.7% สำหรับ Advagraf, 92.9% สำหรับ Prograf และ 95.7% สำหรับ ciclosporin

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกของยา Prograf capsules รับประทานวันละ 2 ครั้ง เมื่อใช้ใน primary organ transplantation

จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลัง ในการใช้ยา prograf capsule ชนิดรับประทาน เป็น primary immunosuppressant ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับประมาณ 175 คน, ผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อนประมาณ 475 คน, ผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้ประมาณ 630 คน Safety profile โดยรวมของยา Prograf ชนิดรับประทาน ในการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์เหล่านี้ มีผลใกล้เคียงกับรายงานที่ได้จากการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีการใช้ยา Prograf เป็นยาหลัก ในการรักษาการปลูกถ่ายตับ, ไต และหัวใจ ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของแต่ละข้อบ่งใช้ ที่ได้จากการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ที่สุด สรุปได้ดังนี้

การผ่าตัดปลูกถ่ายปอด (Lung transplantation)

จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาหลายสถาบันเมื่อไม่นานนี้ในการใช้ยา Prograf ชนิดรับประทานในผู้ป่วย 110 คน ซึ่งได้รับการสุ่มแบบ 1:1 เพื่อรับยา tacrolimus หรือ ciclosporin ในการรักษาด้วย tacrolimus จะเริ่มต้นด้วยการให้ยาแบบ intravenous infusion อย่างต่อเนื่องในขนาดยา 0.01-0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และ tacrolimus ชนิดรับประทานในขนาดยา 0.05-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน พบอัตราการเกิด acute rejection ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ciclosporin (11.5% ต่อ 22.6%) และอัตราการเกิด chronic rejection, bronchiolitis obliterans syndrome ภายใน 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus จะต่ำกว่า (2.86% ต่อ 8.57%) อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยภายใน 1 ปี มีค่าเท่ากับ 80.8% ในกลุ่มที่ได้รับ tacrolimus และ 83% ในกลุ่มที่ได้รับ ciclosporin

การศึกษาแบบสุ่มอีก 1 การศึกษา มีผู้ป่วย 66 คนได้รับยา tacrolimus เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 67 คน ที่ได้รับยา ciclosporin การให้ยา tacrolimus จะเริ่มต้นด้วยการให้แบบ intravenous infusion อย่างต่อเนื่องในขนาด 0.025 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และ tacrolimus ชนิดรับประทานในขนาด 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และจะมีการปรับขนาดยาในเวลาต่อมา เพื่อให้ได้ค่า trough level ที่ต้องการเท่ากับ 10-20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยในเวลา 1 ปี เท่ากับ 83% ในกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus และ 71% ในกลุ่มที่ได้รับยา ciclosporin และอัตราการอยู่รอดในเวลา 2 ปี คือ 76% และ 66% ตามลำดับ จำนวนครั้งในการเกิด acute rejection ต่อ 100 patient-days ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus (0.85 ครั้ง) จะมีจำนวนน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ciclosporin (1.09 ครั้ง) พบการเกิด obliterative bronchiolitis ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus เท่ากับ 21.7% เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ciclosporin เท่ากับ 38.0% (p=0.025) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา ciclosporin (n=13) ที่มีความต้องการที่จะเปลี่ยนเป็นยา tacrolimus มีจำนวนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus ที่ต้องการจะเปลี่ยนเป็นยา ciclosporin (n=2) อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580)

ในการศึกษาที่ทำใน 2 ศูนย์ มีผู้ป่วยจำนวน 26 คน ถูกสุ่มให้ได้รับยา tacrolimus และผู้ป่วย 24 คนให้ได้รับยา ciclosporin การให้ยา tacrolimus จะเริ่มต้นด้วยการ หยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ในขนาด 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และ tacrolimus ชนิดรับประทานในขนาด 0.1 - 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และจะมีการปรับขนาดยาในเวลาต่อมา เพื่อให้ได้ trough level ที่ต้องการเท่ากับ 12 – 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยในเวลา 1 ปี เท่ากับ 73.1% ในกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus เทียบกับ 79.2% ในกลุ่มที่ได้รับยา ciclosporin ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus ไม่เกิด acute rejection ภายหลังจากการผ่าตัดปอดนั้น จะสูงกว่าทั้งเวลา 6 เดือน (57.7% เทียบกับ 45.8%) และเวลา 1 ปี (50% เทียบกับ 33.3%)

ข้อมูลจากการศึกษาทั้ง 3 การศึกษา แสดงอัตราการรอดชีวิตใกล้เคียงกัน อัตราการเกิด acute rejection ในกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus มีจำนวนน้อยกว่าในทั้ง 3 การศึกษา และมี 1 การศึกษารายงานว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มีอัตราการเกิด bronchiolitis obliterans syndrome ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

การผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อน (Pancreas transplantation)

การศึกษาหลายสถาบัน 1 การศึกษา ในการให้ยา Prograf ชนิดรับประทาน มีผู้ป่วยจำนวน 205 คน ที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อน และไตในเวลาเดียวกันถูกสุ่ม ให้ได้รับยา tacrolimus (n=103) หรือได้รับยา ciclosporin (n=102) ขนาดยารับประทานเริ่มต้นที่ระบุไว้ใน protocol คือ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และมีการปรับขนาดยาในเวลาต่อมา เพื่อให้ได้ trough level ที่ต้องการ เท่ากับ 8 – 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในวันที่ 5 และ 5 – 10 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจาก 6 เดือน อัตราการอยู่รอดของตับอ่อนที่เวลา 1 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus เท่ากับ 91.3% ซึ่งมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ciclosporin มีค่าเท่ากับ 74.5% ($p < 0.0005$) ในขณะที่อัตราการอยู่รอดของไตที่ทำการปลูกถ่ายมีค่าใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 34 คน ต้องการเปลี่ยนการรักษาจากยา ciclosporin ไปเป็นยา tacrolimus ในขณะที่มีผู้ป่วยจำนวนเพียง 6 คน ในกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus ที่ต้องการเปลี่ยนเป็นวิธีการรักษาแบบอื่น

การผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้ (Intestinal transplantation)

จากประสบการณ์การให้ยาทางคลินิกใน 1 ศูนย์ ในการให้ยา Prograf ชนิดรับประทานในการผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจำนวน 155 คน (65 คน ผ่าตัดปลูกถ่ายลำไส้เพียงอย่างเดียว, 75 คน ผ่าตัดปลูกถ่ายตับและลำไส้ และ 25 คน ผ่าตัดอวัยวะในช่องท้อง(multivisceral)) ที่ได้รับยา tacrolimus และ prednisolone ในเวลา 1 ปีเท่ากับ 75% และในเวลา 5 ปีเท่ากับ 54% และในเวลา 10 ปีเท่ากับ 42% ในช่วงปีแรกๆ ขนาดยารับประทานเริ่มต้นคือ 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผลการรักษาดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง เมื่อประสบการณ์ในการรักษาเพิ่มขึ้นถึงปีที่ 11 ควรพิจารณาการทำการสิ่งต่อไปเพื่อเพิ่มผลการรักษาตามข้อบ่งชี้นี้ได้แก่ ใช้วิธีการใหม่ๆ เช่น เทคนิคที่นำมาใช้เพื่อตรวจสอบการติดเชื้อ Epstein-Barr (EBV) และ CMV ในระยะเริ่มแรก, bone marrow augmentation, การให้ interleukin-2 antagonist daclizumab เสริม, การลดขนาดยาเริ่มต้นของยา tacrolimus เพื่อให้ได้ค่า trough level อยู่ในช่วง 10 – 15 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และวิธีการล่าสุด allograft irradiation

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม (Absorption)

ในผู้ชาย ยา tacrolimus สามารถถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหาร โดยปกติยา tacrolimus จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ยา Advagraf เป็นตำรับยา tacrolimus ในรูปแบบ prolonged-release จึงทำให้มีการดูดซึมเนิ่นนานเมื่อให้โดยวิธีรับประทาน ค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) โดยเฉลี่ยประมาณ 2 ชั่วโมง (t_{max}) ความแปรผันของการดูดซึม และค่าเฉลี่ยของ bioavailability เมื่อให้โดยการรับประทานยา tacrolimus (ศึกษาจากยา Prograf) จะอยู่ในช่วง 20 – 25% (ค่าที่พบในผู้ป่วยผู้ใหญ่แต่ละราย จะอยู่ในช่วง 6% - 43%) ค่า bioavailability ของยา Advagraf เมื่อให้ด้วยการรับประทาน จะลดลงเมื่อให้หลังอาหาร เมื่อรับประทานยาพร้อมอาหาร ทั้งอัตราและปริมาณการดูดซึมยา Advagraf จะลดลง

การไหลเวียนของน้ำดี (bile flow) ไม่มีผลกระทบต่อ การดูดซึมยา tacrolimus ดังนั้นจึงอาจเริ่มต้นการรักษาด้วยยา Advagraf ชนิดรับประทานได้

เนื่องจากมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดระหว่างค่า AUC และค่า trough level ของยา Advagraf ในเลือดที่สภาวะ steady-state ดังนั้นจึงควรติดตามค่า trough level ในเลือด เพื่อสามารถประมาณค่า systemic exposure ได้อย่างถูกต้อง

การกระจายตัว (Distribution)

ในผู้ชาย หลังจากการให้ยา tacrolimus แบบ intravenous infusion ยาจะเปลี่ยนแปลงแบบ biphasic ในระบบไหลเวียนเลือด ยา tacrolimus จะจับกับ erythrocyte อย่างแข็งแรง จึงมีผลทำให้ distribution ratio ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดต่อความเข้มข้นของยาในพลาสมา มีค่าประมาณ 20:1 ยา tacrolimus จะจับกับโปรตีนในพลาสมา ในสัดส่วนที่สูง (> 98.8%) โดยส่วนใหญ่จะจับกับ albumin และ α -1-acid glycoprotein ยา tacrolimus จะกระจายตัวไปทั่วร่างกาย ปริมาณการกระจายตัวที่สภาวะ steady-state ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของพลาสมา มีค่าประมาณ 1300 ลิตร (อาสาสมัครสุขภาพดี) ค่าดังกล่าวนี้คำนวณมาจากค่าเฉลี่ยของเลือดเท่ากับ 47.6 ลิตร

Metabolism

ส่วนใหญ่ยา tacrolimus จะถูกเมตาโบไลซ์ในตับ โดยระบบ cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) และ cytochrome P450-3A5 (CYP3A5) เป็นหลัก ยังพบว่ายา tacrolimus ส่วนใหญ่จะถูกเมตาโบไลซ์ที่ผนังลำไส้ด้วย พบ metabolites หลายตัว แต่มีเพียง 1 ตัวที่แสดงฤทธิ์ใน

in vitro ในการกอดุมิคุ้มกัน เช่นเดียวกับยา tacrolimus ส่วน metabolite ตัวอื่นๆ จะมีฤทธิ์อ่อน หรือไม่มีฤทธิ์ในการกอดุมิคุ้มกัน ในระบบเลือดในร่างกายจะพบ inactive metabolites เพียง 1 ตัวในความเข้มข้นที่ต่ำ ดังนั้น metabolites ต่างๆ จึงไม่มีผลต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา tacrolimus

การกำจัดยา (Excretion)

Tacrolimus เป็นสารที่มีอัตราการกำจัดยาต่ำ ในอาสาสมัครสุขภาพดี ค่าเฉลี่ย total body clearance ซึ่งประมาณค่าจากความเข้มข้นของยาใน whole blood มีค่าเท่ากับ 2.25 ลิตร/ชั่วโมง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ, ไต และหัวใจ จะมีค่าเท่ากับ 4.1 ลิตร/ชั่วโมง, 6.7 ลิตร/ชั่วโมง และ 3.9 ลิตร/ชั่วโมง ตามลำดับ ปัจจัยอื่นๆ เช่น ระดับ haematocrit และระดับโปรตีนที่ต่ำ จะมีผลทำให้สัดส่วนของยา tacrolimus ในรูปอิสระ (unbound) สูงขึ้นหรือยา corticosteroid ซึ่งเหนี่ยวนำให้การเมตาโบลิซึมสูงขึ้นนั้น อาจเป็นปัจจัยที่มีผลทำให้อัตราการกำจัดยาสูงขึ้นซึ่งพบได้ภายหลังการทำ transplantation

ค่าครึ่งชีวิตของยา tacrolimus จะยาวและมีความผันแปร ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยในเลือดในอาสาสมัครสุขภาพดี มีค่าประมาณ 43 ชั่วโมง

เมื่อให้ยา tacrolimus ที่ฉาบกัมมันตรังสีทาง intravenous หรือวิธีรับประทาน พบว่าสารกัมมันตรังสีส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางอุจจาระ ประมาณ 2% ของสารกัมมันตรังสีจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ยา tacrolimus ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงที่พบในปัสสาวะและอุจจาระมีปริมาณน้อยกว่า 1% แสดงให้เห็นว่ายา tacrolimus ส่วนใหญ่จะถูกเมตาโบไลซ์เกือบสมบูรณ์ ก่อนที่จะถูกกำจัดออก : น้ำดีเป็น pathwayหลักในการกำจัดยา

5.3 Preclinical safety data

ไตและตับอ่อนเป็นอวัยวะหลักที่ได้รับผลกระทบจากการศึกษาความเป็นพิษในหนูแรทและลิงบาบูน การศึกษาในหนูแรทพบว่ายา tacrolimus ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทและตา ความเป็นพิษต่อระบบหัวใจที่พบในกระต่าย หลังจากได้รับยา tacrolimus แบบ intravenous สามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการเกิดพิษต่อตับอ่อน การให้ยา tacrolimus โดยวิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนังกับหนู (rat) เพศผู้ในขนาด 2 หรือ 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (1.6 - 6.4 เท่าของขนาดยาทางคลินิกหลังจากทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว) ทำให้จำนวนสเปิร์มลดลงซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยา

การให้ยา tacrolimus โดยวิธีการรับประทานในขนาด 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (0.8 - 2.2 เท่าของขนาดยาทางคลินิกหลังจากทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว) กับหนู (rat) เพศผู้และเพศเมียทั้งก่อนและระหว่างการผสมพันธุ์ไปพร้อม ๆ กับแม่หนูในระยะตั้งครอกและให้นมลูก มีความสัมพันธ์กับการตายของตัวอ่อน

(embryoletality) และอาการไม่พึงประสงค์ต่อการสืบพันธุ์ของหนูเพศเมีย ซึ่งสังเกตได้จากอัตราการเกิด post-implantation loss ที่สูงขึ้นและจำนวนลูกหนูที่แท้งและคลอดออกมาแล้วตายมีจำนวนเพิ่มสูงขึ้น เมื่อให้ยา

tacrolimus ในขนาด 3.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (2.6 - 6.9 เท่าของขนาดยาทางคลินิกหลังจากทำการปรับค่าให้สอดคล้องกับพื้นที่ผิวร่างกายแล้ว) พบว่ายา tacrolimus มีส่วนเกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อสภาพความเป็นพ่อและแม่ของหนู รวมไปถึงพิษต่อระบบสืบพันธุ์โดยมีผลไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงต่อวงจรการเจริญพันธุ์ การให้กำเนิดลูกและความผิดปกติของลูกที่ถือกำเนิดขึ้นใหม่

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

Capsule content:

Hypromellose

Ethylcellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate.

Capsule shell:

Titanium dioxide (E 171)

Yellow iron oxide (E 172)

Red iron oxide (E 172)

Sodium lauryl sulfate

Gelatin.

6.2 การไม่เข้ากันกับยาอื่น (Incompatibilities)

Tacrolimus ไม่สามารถเข้ากันได้กับ PVC (polyvinylchloride) ดังนั้น tubing syringes และอุปกรณ์อื่นที่ใช้ในการเตรียม suspension ของ Advagraf ต้องไม่มีส่วนประกอบของ PVC

6.3 อายุยา

3 ปี

ยามีอายุ 1 ปี หลังจากเปิดซองอลูมิเนียม

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

เก็บยาในบรรจุภัณฑ์จากผู้ผลิต (original package) และเก็บในที่แห้งเพื่อป้องกันความชื้น

6.5 การบรรจุ

Transparent PVC/PVDC aluminium blister บรรจุในซองอลูมิเนียมที่มีสารกันชื้น

บรรจุ 10 แคปซูลต่อแผง

ขนาดบรรจุ : 50 แคปซูลชนิดออกฤทธิ์นานอยู่ในแผงบลิสเตอร์

6.6 คำแนะนำในการใช้

จากผลการทดสอบภูมิคุ้มกันของยา tacrolimus ระหว่างการเตรียมยาควรหลีกเลี่ยงการสูดดมหรือให้ผิวหนังหรือเนื้อเยื่อสัมผัสโดยตรงกับผงยาที่บรรจุในผลิตภัณฑ์ยา tacrolimus หากได้รับการสัมผัสดังกล่าว ให้ล้างผิวหนังและดวงตา

ผลิตโดย:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, Co. Kerry, Ireland

นำส่งโดย:

บริษัท แอสเทลลัส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด
กรุงเทพฯ ประเทศไทย

วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสาร : เมษายน 2567

Advagraf®

Prolonged-release hard capsules

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Advagraf® 0.5 mg prolonged-release hard capsules
Advagraf® 1 mg prolonged-release hard capsules
Advagraf® 3 mg prolonged-release hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each prolonged-release hard capsule contains 0.5 mg or 1 mg or 3 mg tacrolimus (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Advagraf 0.5 mg prolonged-release hard capsules
Yellow-orange gelatin capsules imprinted in red with “0.5 mg” on the light yellow capsule cap and “★647” on the orange capsule body, containing white powder.

Advagraf 1 mg prolonged-release hard capsules
White-orange gelatin capsules imprinted in red with “1 mg” on the white capsule cap and “★677” on the orange capsule body, containing white powder.

Advagraf 3 mg prolonged-release hard capsules
Orange gelatin capsules imprinted in red with “3 mg” on the orange capsule cap and “★637” on the orange capsule body, containing white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients.

Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.

4.2 Posology and method of administration

Advagraf is a once-a-day oral formulation of tacrolimus. Advagraf therapy requires careful monitoring by adequately qualified and equipped personnel. This medicinal product should only be prescribed, and changes in immunosuppressive therapy initiated, by physicians experienced in immunosuppressive therapy and the management of transplant patients.

Inadvertent, unintentional or unsupervised switching of immediate- or prolonged-release formulations of tacrolimus is unsafe. This can lead to graft rejection or increased incidence of adverse reactions, including under- or overimmunosuppression, due to clinically relevant differences in systemic exposure to tacrolimus. Patients should be maintained on a single formulation of tacrolimus with the corresponding daily dosing regimen; alterations in formulation or regimen should only take place under the close supervision of a transplant specialist (see sections 4.4 and 4.8). Following conversion to any alternative formulation, therapeutic drug monitoring must be performed and dose adjustments made to ensure that systemic exposure to tacrolimus is maintained.

Posology

The recommended initial doses presented below are intended to act solely as a guideline. Advagraf is routinely administered in conjunction with other immunosuppressive agents in the initial post-operative period. The dose may vary depending upon the immunosuppressive regimen chosen. Advagraf dosing should primarily be based on clinical assessments of rejection and tolerability in each patient individually aided by blood level monitoring (see below under “Therapeutic drug monitoring”). If clinical signs of rejection are apparent, alteration of the immunosuppressive regimen should be considered.

In *de novo* kidney and liver transplant patients AUC_{0-24} of tacrolimus for Advagraf on Day 1 was 30% and 50% lower respectively, when compared with that for the immediate release capsules (Prograf) at equivalent doses. By Day 4, systemic exposure as measured by trough levels is similar for both kidney and liver transplant patients with both formulations. Careful and frequent monitoring of tacrolimus trough levels is recommended in the first two weeks post-transplant with Advagraf to ensure adequate drug exposure in the immediate post-transplant period. As tacrolimus is a substance with low clearance, adjustments to the Advagraf dose regimen may take several days before steady state is achieved.

To suppress graft rejection, immunosuppression must be maintained; consequently, no limit to the duration of oral therapy can be given.

Prophylaxis of kidney transplant rejection

Advagraf therapy should commence at a dose of 0.20 - 0.30 mg/kg/day administered once daily in the morning. Administration should commence within 24 hours after the completion of surgery. Advagraf doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to Advagraf monotherapy. Post-transplant changes in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments.

Prophylaxis of liver transplant rejection

Advagraf therapy should commence at a dose of 0.10 - 0.20 mg/kg/day administered once daily in the morning. Administration should commence approximately 12-18 hours after the completion of surgery.

Advagraf doses are usually reduced in the post-transplant period. It is possible in some cases to withdraw concomitant immunosuppressive therapy, leading to Advagraf monotherapy. Post-transplant improvement in the condition of the patient may alter the pharmacokinetics of tacrolimus and may necessitate further dose adjustments.

Conversion of Prograf-treated patients to Advagraf

Allograft transplant patients maintained on twice daily Prograf capsules dosing requiring conversion to once daily Advagraf should be converted on a 1:1 (mg:mg) total daily dose basis. Advagraf should be administered in the morning.

In stable patients converted from Prograf capsules (twice daily) to Advagraf (once daily) on a 1:1 (mg:mg) total daily dose basis, the systemic exposure to tacrolimus (AUC_{0-24}) for Advagraf was approximately 10% lower than that for Prograf. The relationship between tacrolimus trough levels (C_{24}) and systemic exposure (AUC_{0-24}) for Advagraf is similar to that of Prograf. When converting from Prograf capsules to Advagraf, trough levels should be measured prior to conversion and within two weeks after conversion. Following conversion, tacrolimus trough levels should be monitored and if necessary dose adjustments made to maintain similar systemic exposure. Dose adjustments should be made to ensure that similar systemic exposure is maintained.

Conversion from ciclosporin to tacrolimus

Care should be taken when converting patients from ciclosporin-based to tacrolimus-based therapy (see sections 4.4 and 4.5). The combined administration of ciclosporin and tacrolimus is not recommended. Advagraf therapy should be initiated after considering ciclosporin blood concentrations

and the clinical condition of the patient. Dosing should be delayed in the presence of elevated ciclosporin blood levels. In practice, tacrolimus-based therapy has been initiated 12 - 24 hours after discontinuation of ciclosporin. Monitoring of ciclosporin blood levels should be continued following conversion as the clearance of ciclosporin might be affected.

Treatment of allograft rejection

Increased doses of tacrolimus, supplemental corticosteroid therapy, and introduction of short courses of mono-/polyclonal antibodies have all been used to manage rejection episodes. If signs of toxicity such as severe adverse reactions are noted (see section 4.8), the dose of Advagraf may need to be reduced.

Treatment of allograft rejection after kidney or liver transplantation

For conversion from other immunosuppressants to once daily Advagraf, treatment should begin with the initial oral dose recommended in kidney and liver transplantation respectively for prophylaxis of transplant rejection.

Treatment of allograft rejection after heart transplantation

In adult patients converted to Advagraf, an initial oral dose of 0.15 mg/kg/day should be administered once daily in the morning.

Treatment of allograft rejection after transplantation of other allografts

Although there is no clinical experience with Advagraf in lung-, pancreas- or intestine-transplanted patients, Prograf has been used in lung-transplanted patients at an initial oral dose of 0.10 - 0.15 mg/kg/day, in pancreas-transplanted patients at an initial oral dose of 0.2 mg/kg/day and in intestinal transplantation at an initial oral dose of 0.3 mg/kg/day.

Therapeutic drug monitoring

Dosing should primarily be based on clinical assessments of rejection and tolerability in each individual patient aided by whole blood tacrolimus trough level monitoring.

As an aid to optimise dosing, several immunoassays are available for determining tacrolimus concentrations in whole blood. Comparisons of concentrations from the published literature to individual values in clinical practice should be assessed with care and knowledge of the assay methods employed. In current clinical practice, whole blood levels are monitored using immunoassay methods. The relationship between tacrolimus trough levels (C_{24}) and systemic exposure (AUC_{0-24}) is similar between the two formulations Advagraf and Prograf.

Blood trough levels of tacrolimus should be monitored during the post-transplantation period. Tacrolimus blood trough levels should be determined approximately 24 hours post-dosing of Advagraf, just prior to the next dose. Frequent trough level monitoring in the initial two weeks post transplantation is recommended, followed by periodic monitoring during maintenance therapy. Blood trough levels of tacrolimus should also be closely monitored following conversion from Prograf to Advagraf, dose adjustments, changes in the immunosuppressive regimen, or co-administration of substances which may alter tacrolimus whole blood concentrations (see section 4.5). The frequency of blood level monitoring should be based on clinical needs. As tacrolimus is a substance with low clearance, following adjustments to the Advagraf dose regimen it may take several days before the targeted steady state is achieved.

Data from clinical studies suggest that the majority of patients can be successfully managed if tacrolimus blood trough levels are maintained below 20 ng/ml. It is necessary to consider the clinical condition of the patient when interpreting whole blood levels. In clinical practice, whole blood trough levels have generally been in the range 5 - 20 ng/ml in liver transplant recipients and 10 - 20 ng/ml in kidney and heart transplant patients in the early post-transplant period. During subsequent maintenance therapy, blood concentrations have generally been in the range of 5 - 15 ng/ml in liver, kidney and heart transplant recipients.

Special populations

Hepatic impairment

Dose reduction may be necessary in patients with severe liver impairment in order to maintain the tacrolimus blood trough levels within the recommended target range.

Renal impairment

As the pharmacokinetics of tacrolimus are unaffected by renal function (see section 5.2), no dose adjustment is required. However, owing to the nephrotoxic potential of tacrolimus careful monitoring of renal function is recommended (including serial serum creatinine concentrations, calculation of creatinine clearance and monitoring of urine output).

Race

In comparison to Caucasians, black patients may require higher tacrolimus doses to achieve similar trough levels.

Gender

There is no evidence that male and female patients require different doses to achieve similar trough levels.

Elderly patients

There is no evidence currently available to indicate that dosing should be adjusted in elderly patients.

Paediatric patients

The safety and efficacy of Advagraf in children under 18 years of age have not yet been established. Limited data are available but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Advagraf is a once-a-day oral formulation of tacrolimus. It is recommended that the oral daily dose of Advagraf be administered once daily in the morning. Advagraf prolonged-release hard capsules should be taken immediately following removal from the blister. Patients should be advised not to swallow the desiccant. The capsules should be swallowed *whole* with fluid (preferably water).

Advagraf should generally be administered on an empty stomach or at least 1 hour before or 2 to 3 hours after a meal, to achieve maximal absorption (see section 5.2). A forgotten morning dose should be taken as soon as possible on the same day. A double dose should not be taken on the next morning.

In patients unable to take oral medicinal products during the immediate post-transplant period, tacrolimus therapy can be initiated intravenously (Prograf 5 mg/ml Concentrate for Infusion) at a dose approximately 1/5th of the recommended oral dose for the corresponding indication.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to tacrolimus, or to any of the excipients listed in section 6.1

Hypersensitivity to other macrolides

4.4 Special warnings and precautions for use

Medication errors, including inadvertent, unintentional or unsupervised substitution of immediate- or prolonged-release tacrolimus formulations, have been observed. This has led to serious adverse reactions, including graft rejection, or other adverse reactions which could be a consequence of either under- or over-exposure to tacrolimus. Patients should be maintained on a single formulation of tacrolimus with the corresponding daily dosing regimen; alterations in formulation or regimen should only take place under the close supervision of a transplant specialist (see sections 4.2 and 4.8).

Advagraf is not recommended for use in children below 18 years due to limited data on safety and/or efficacy.

For treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients clinical data are not yet available for the prolonged-release formulation Advagraf.

For prophylaxis of transplant rejection in adult heart allograft recipients clinical data are not yet available for Advagraf.

During the initial post-transplant period, monitoring of the following parameters should be undertaken on a routine basis: blood pressure, ECG, neurological and visual status, fasting blood glucose levels, electrolytes (particularly potassium), liver and renal function tests, haematology parameters, coagulation values, and plasma protein determinations. If clinically relevant changes are seen, adjustments of the immunosuppressive regimen should be considered.

When substances with a potential for interaction - particularly strong inhibitors of CYP3A4 (such as telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, telithromycin or clarithromycin) or inducers of CYP3A4 (such as rifampin, rifabutin) – are being combined with tacrolimus, tacrolimus blood levels should be monitored to adjust the tacrolimus dose as appropriate in order to maintain similar tacrolimus exposure. Early and frequent continued monitoring of tacrolimus blood levels within the first few days of coadministration, as well as monitoring for renal function, for QT prolongation with ECG, and for other side effects is strongly recommended when co-administered with CYP3A4 inhibitors (see section 4.5).

Herbal preparations containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) should be avoided when taking Advagraf due to the risk of interactions that lead to a decrease in both blood concentrations and the therapeutic effect of tacrolimus (see section 4.5).

Gastrointestinal perforation has been reported in patients treated with tacrolimus, although all cases were considered a complication of transplant surgery or accompanied by infection, diverticulum, or malignant neoplasm. As gastrointestinal perforation is a medically important event that may lead to a life-threatening or serious condition, adequate treatments including surgery should be considered immediately after a suspect symptom occurs.

The combined administration of ciclosporin and tacrolimus should be avoided and care should be taken when administering tacrolimus to patients who have previously received ciclosporin (see sections 4.2 and 4.5).

High potassium intake or potassium-sparing diuretics should be avoided (see section 4.5).

Certain combinations of tacrolimus with drugs known to have neurotoxic effects may increase the risk of these effects (see section 4.5).

Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with tacrolimus may be less effective. The use of live attenuated vaccines should be avoided.

Since levels of tacrolimus in blood may significantly change during diarrhoea episodes, extra monitoring of tacrolimus concentrations is recommended during episodes of diarrhoea.

Cardiac disorders

Ventricular hypertrophy or hypertrophy of the septum, reported as cardiomyopathies, have been observed in Prograf treated patients on rare occasions and may also occur with Advagraf. Most cases have been reversible, occurring with tacrolimus blood trough concentrations much higher than the recommended maximum levels. Other factors observed to increase the risk of these clinical conditions included pre-existing heart disease, corticosteroid usage, hypertension, renal or hepatic dysfunction, infections, fluid overload, and oedema. Accordingly, high-risk patients receiving substantial immunosuppression should be monitored, using such procedures as echocardiography or ECG pre-

and post-transplant (e.g. initially at 3 months and then at 9 -12 months). If abnormalities develop, dose reduction of Advagraf, or change of treatment to another immunosuppressive agent should be considered. Tacrolimus may prolong the QT interval and may cause *Torsades de pointes*. Caution should be exercised in patients with risk factors for QT prolongation, including patients with a personal or family history of QT prolongation, congestive heart failure, bradyarrhythmias and electrolyte abnormalities. Caution should also be exercised in patients diagnosed or suspected to have Congenital Long QT Syndrome or acquired QT prolongation or patients on concomitant medications known to prolong the QT interval, induce electrolyte abnormalities or known to increase tacrolimus exposure (see section 4.5).

Lymphoproliferative disorders and malignancies

Patients treated with tacrolimus have been reported to develop Epstein-Barr-Virus (EBV)-associated lymphoproliferative disorders (see section 4.8). A combination of immunosuppressives such as antilymphocytic antibodies (e.g. basiliximab, daclizumab) given concomitantly increases the risk of EBV-associated lymphoproliferative disorders. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative patients have been reported to have an increased risk of developing lymphoproliferative disorders. Therefore, in this patient group, EBV-VCA serology should be ascertained before starting treatment with Advagraf. During treatment, careful monitoring with EBV-PCR is recommended. Positive EBV-PCR may persist for months and is *per se* not indicative of lymphoproliferative disease or lymphoma.

As with other potent immunosuppressive compounds, the risk of secondary cancer is unknown (see section 4.8).

As with other immunosuppressive agents, owing to the potential risk of malignant skin changes, exposure to sunlight and UV light should be limited by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor.

Patients treated with immunosuppressants, including Advagraf are at increased risk for opportunistic infections (bacterial, fungal, viral and protozoal). Among these conditions are BK virus associated nephropathy, JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), and CMV infection. These infections are often related to a high total immunosuppressive burden and may lead to serious or fatal conditions that physicians should consider in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms.

Nephrotoxicity

Tacrolimus can result in both acute and chronic renal function impairment in transplant patients due to its vasoconstrictive effect on renal vasculature, toxic tubulopathy and tubularinterstitial effects. Acute renal impairment can result in high serum creatinine, hyperkalemia, decreased secretion of urea and hyperuricemia, and is usually reversible. Chronic renal impairment is characterized by progressive renal dysfunction, increased blood urea and proteinuria. Patients with impaired renal function should be monitored closely to adjust the dosage of tacrolimus and may need transient reduction or discontinuation. Acute renal impairment without active intervention may progress to chronic renal impairment.

Concurrent use of tacrolimus with other known nephrotoxic drugs could result in potentiation of nephrotoxicity. When concurrent use of tacrolimus with other known nephrotoxic drugs is required, monitor renal function and tacrolimus blood concentrations frequently, and dose adjustments of both tacrolimus and/or concomitant medications should be considered upon initiation, throughout concurrent treatment and at discontinuation of such concomitant drugs.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

Patients treated with tacrolimus have been reported to develop posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). If patients taking tacrolimus present with symptoms indicating PRES such as headache, altered mental status, seizures, and visual disturbances, a radiological procedure (e.g. MRI) should be performed. If PRES is diagnosed, adequate blood pressure and seizure control and

immediate discontinuation of systemic tacrolimus is advised. Most patients completely recover after appropriate measures are taken.

Pure Red Cell Aplasia

Cases of pure red cell aplasia (PRCA) have been reported in patients treated with tacrolimus. All patients reported risk factors for PRCA such as parvovirus B19 infection, underlying disease or concomitant medications associated with PRCA.

Thrombotic microangiopathy (TMA) (including haemolytic uraemic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP))

Thrombotic microangiopathies may have a multifactorial etiology. Risk factors for TMA that can occur in transplant patients include, for example, severe infections, graft-versus-host disease (GVHD), Human Leukocyte Antigen (HLA) mismatch, the use of calcineurin inhibitors, and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors. These risk factors may either alone or as a combination effect contribute to the risk of TMA.

Concurrent use of tacrolimus and mTOR inhibitors may contribute to the risk of TMA.

Special populations

There is limited experience in non-Caucasian patients and patients at elevated immunological risk (e.g. retransplantation, evidence of panel reactive antibodies, PRA).

Dose reduction may be necessary in patients with severe liver impairment (see section 4.2).

Excipients

Advagraf capsules contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product. The printing ink used to mark Advagraf capsules contains soya lecithin. In patients who are hypersensitive to peanut or soya, the risk and severity of hypersensitivity should be weighed against the benefit of using Advagraf.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Systemically available tacrolimus is metabolised by hepatic CYP3A4. There is also evidence of gastrointestinal metabolism by CYP3A4 in the intestinal wall. Concomitant use of substances known to inhibit or induce CYP3A4 may affect the metabolism of tacrolimus and thereby increase or decrease tacrolimus blood levels.

Significant tacrolimus dose reductions and prolongation of dosing interval may be required in order to maintain similar tacrolimus exposure when co-administered with strong CYP3A4 inhibitors, particularly telaprevir. Rapid increase in tacrolimus level may occur when coadministered with CYP3A4 inhibitors. Cases have been reported in which a sharp rise in tacrolimus levels occurred very rapidly, as early as within 1-3 days after co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor, clarithromycin, despite immediate reduction of tacrolimus dose. Therefore early, within the first few days of co-administration, and frequent continued monitoring of tacrolimus blood levels, as well as monitoring for renal function, for QT prolongation with ECG, and for other side effects is strongly recommended. (see sections 4.2 and 4.4).

CYP3A4 inhibitors potentially leading to increased tacrolimus blood levels

Clinically the following substances have been shown to increase tacrolimus blood levels:

Strong interactions have been observed with antifungal agents such as ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole, the macrolide antibiotic erythromycin HIV protease inhibitors (for example but not limited to ritonavir, nelfinavir, saquinavir) HCV protease inhibitors (for example but not limited to telaprevir, boceprevir), or letermovir. Concomitant use of these substances may require decreased tacrolimus doses in nearly all patients. Pharmacokinetics studies have indicated that the increase in blood levels is mainly a result of increase in oral bioavailability of tacrolimus owing to the inhibition of gastrointestinal metabolism. Effect on hepatic clearance is less pronounced.

Weaker interactions have been observed with clotrimazole, clarithromycin, josamycin, nifedipine, nicardipine, diltiazem, amiodarone, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazole, nefazodone and herbal remedies containing extracts of *Schisandra sphenanthera*.

In vitro the following substances have been shown to be potential inhibitors of tacrolimus metabolism: bromocriptine, cortisone, dapson, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, miconazole, midazolam, nilvadipine, norethindrone, quinidine, tamoxifen, (triacetyl) oleandomycin.

Grapefruit juice has been reported to increase the blood level of tacrolimus and should therefore be avoided.

Lansoprazole and ciclosporin may potentially inhibit CYP3A4-mediated metabolism of tacrolimus and thereby increase tacrolimus whole blood concentrations.

Other interactions potentially leading to increased tacrolimus blood levels

Tacrolimus is extensively bound to plasma proteins. Possible interactions with other active substances known to have high affinity for plasma proteins should be considered (e.g., NSAIDs, oral anticoagulants, or oral antidiabetics).

Other potential interactions that may increase systemic exposure of tacrolimus include prokinetic agents (such as metoclopramide and cisapride), cimetidine and magnesium-aluminum-hydroxide.

Cannabidiol has been shown to increase the blood levels of tacrolimus. Mechanism of interaction has not been confirmed. When cannabidiol and Advagraf are co-administered, monitor tacrolimus blood levels and side effects closely, and adjust tacrolimus dose if needed.

CYP3A4 inducers potentially leading to decreased tacrolimus blood levels

Clinically the following substances have been shown to decrease tacrolimus blood levels:

Strong interactions have been observed with rifampicin, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) which may require increased tacrolimus doses in almost all patients. Clinically significant interactions have also been observed with phenobarbital. Maintenance doses of corticosteroids have been shown to reduce tacrolimus blood levels.

High dose prednisolone or methylprednisolone administered for the treatment of acute rejection have the potential to increase or decrease tacrolimus blood levels.

Carbamazepine, metamizole and isoniazid have the potential to decrease tacrolimus concentrations.

Caspofungin has been shown to decrease the blood levels of tacrolimus; the mechanism of interaction is not confirmed.

Effect of tacrolimus on the metabolism of other medicinal products

Tacrolimus is a known CYP3A4 inhibitor; thus concomitant use of tacrolimus with medicinal products known to be metabolised by CYP3A4 may affect the metabolism of such medicinal products.

The half-life of ciclosporin is prolonged when tacrolimus is given concomitantly. In addition, synergistic/additive nephrotoxic effects can occur. For these reasons, the combined administration of ciclosporin and tacrolimus is not recommended and care should be taken when administering tacrolimus to patients who have previously received ciclosporin (see sections 4.2 and 4.4).

Tacrolimus has been shown to increase the blood level of phenytoin.

As tacrolimus may reduce the clearance of steroid-based contraceptives leading to increased hormone exposure, particular care should be exercised when deciding upon contraceptive measures.

Limited knowledge of interactions between tacrolimus and statins is available. Clinical data suggest that the pharmacokinetics of statins are largely unaltered by the co-administration of tacrolimus.

Animal data have shown that tacrolimus could potentially decrease the clearance and increase the half-life of pentobarbital and antipyrine.

Combination therapy with mycophenolic acid (MPA) products: Caution should be exercised when switching combination therapy from ciclosporin to tacrolimus and vice versa. Exposure to MPA is higher with tacrolimus co-administration than with ciclosporin coadministration because ciclosporin interrupts the enterohepatic recirculation of MPA while tacrolimus does not. Therapeutic drug monitoring of MPA is recommended.

Other interactions leading to clinically detrimental effects

Concurrent use of tacrolimus with medicinal products known to have nephrotoxic or neurotoxic effects may increase these effects (e.g., aminoglycosides, gyrase inhibitors, vancomycin, cotrimoxazole, NSAIDs, ganciclovir or aciclovir).

Enhanced nephrotoxicity has been observed following the administration of amphotericin B and ibuprofen in conjunction with tacrolimus.

As tacrolimus treatment may be associated with hyperkalaemia, or may increase pre-existing hyperkalaemia, high potassium intake, or potassium-sparing diuretics (e.g. amiloride, triamterene, or spironolactone) should be avoided (see section 4.4).

Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with tacrolimus may be less effective. The use of live attenuated vaccines should be avoided (see section 4.4).

Impact of direct-acting antiviral (DAA) therapy

The pharmacokinetics of tacrolimus may be impacted by changes in liver function during DAA therapy, related to clearance of HCV virus. A close monitoring and potential dose adjustment of tacrolimus is warranted to ensure continued efficacy and safety.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Human data show that tacrolimus crosses the placenta and infants exposed to tacrolimus *in utero* may be at a risk of prematurity, birth defects/congenital anomalies, low birth weight, and fetal distress.

The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with preterm delivery, neonatal hyperkalemia and renal dysfunction.

Tacrolimus may increase hyperglycemia in pregnant women with diabetes (including gestational diabetes). Monitor maternal blood glucose levels regularly.

Tacrolimus may exacerbate hypertension in pregnant women and increase pre-eclampsia. Monitor and control blood pressure.

Females and males of reproductive potential should consider the use of appropriate contraception prior to starting treatment with tacrolimus.

Tacrolimus treatment can be considered in pregnant women, when there is no safer alternative and when the perceived benefit justifies the potential risk to the foetus.

In rats and rabbits, tacrolimus caused embryofoetal toxicity at doses which demonstrated maternal toxicity (see section 5.3).

Breast-feeding

Human data demonstrate that tacrolimus is excreted in breast milk. The effects of tacrolimus on the breastfed infant, or on milk production have not been assessed. As detrimental effects on the newborn cannot be excluded, women should not breast-feed whilst receiving Advagraf.

Fertility

A negative effect of tacrolimus on male fertility in the form of reduced sperm counts and motility was observed in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Tacrolimus may cause visual and neurological disturbances. This effect may be enhanced if tacrolimus is administered in association with alcohol.

No studies on the effects of tacrolimus (Advagraf) on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The adverse reaction profile associated with immunosuppressive agents is often difficult to establish owing to the underlying disease and the concurrent use of multiple medicinal products.

The most commonly reported adverse reactions (occurring in > 10% of patients) are tremor, renal impairment, hyperglycaemic conditions, diabetes mellitus, hyperkalaemia, infections, hypertension and insomnia.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to < 1/10); uncommon ($\geq 1/1,000$ to < 1/100); rare ($\geq 1/10,000$ to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Infections and infestations

As is well known for other potent immunosuppressive agents, patients receiving tacrolimus are frequently at increased risk for infections (viral, bacterial, fungal, protozoal). The course of pre-existing infections may be aggravated. Both generalised and localised infections can occur. Cases of BK virus associated nephropathy, as well as cases of JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), have been reported in patients treated with immunosuppressants, including Advagraf.

Neoplasms benign, malignant and unspecified

Patients receiving immunosuppressive therapy are at increased risk of developing malignancies. Benign as well as malignant neoplasms including EBV-associated lymphoproliferative disorders and skin malignancies have been reported in association with tacrolimus treatment.

Blood and lymphatic system disorders

common: anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, red blood cell analyses abnormal, leukocytosis
uncommon: coagulopathies, pancytopenia, neutropenia, coagulation and bleeding analyses abnormal, thrombotic microangiopathy
rare: thrombotic thrombocytopenic purpura, hypoprothrombinaemia
not known: pure red cell aplasia, agranulocytosis, haemolytic anaemia, febrile neutropenia

Immune system disorders

Allergic and anaphylactoid reactions have been observed in patients receiving tacrolimus (see section 4.4).

Endocrine disorders

rare: hirsutism

Metabolism and nutrition disorders

very common: diabetes mellitus, hyperglycaemic conditions, hyperkalaemia
common: metabolic acidoses, other electrolyte abnormalities, hyponatraemia, fluid overload, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, appetite decreased, hypercholesterolaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia
uncommon: dehydration, hypoglycaemia, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia

Psychiatric disorders

very common: insomnia
common: confusion and disorientation, depression, anxiety symptoms, hallucination, mental disorders, depressed mood, mood disorders and disturbances, nightmare
uncommon: psychotic disorder

Nervous system disorders

very common: headache, tremor
common: nervous system disorders, seizures, disturbances in consciousness, peripheral neuropathies, dizziness, paraesthesias and dysaesthesias, writing impaired
uncommon: encephalopathy, central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents, coma, speech and language abnormalities, paralysis and paresis, amnesia
rare: hypertonia
very rare: myasthenia
not known: posterior reversible encephalopathy syndrome

Eye disorders

common: eye disorders, vision blurred, photophobia
uncommon: cataract
rare: blindness
not known: optic neuropathy

Ear and labyrinth disorders

common: tinnitus
uncommon: hypoacusis
rare: deafness neurosensory
very rare: hearing impaired

Cardiac disorders

common: ischaemic coronary artery disorders, tachycardia
uncommon: heart failures, ventricular arrhythmias and cardiac arrest, supraventricular arrhythmias, cardiomyopathies, ECG investigations abnormal, ventricular hypertrophy, palpitations, heart rate and pulse investigations abnormal
rare: pericardial effusion
very rare: echocardiogram abnormal, electrocardiogram QT prolonged, *Torsades de pointes*

Vascular disorders

very common: hypertension
common: thromboembolic and ischaemic events, vascular hypotensive disorders, haemorrhage, peripheral vascular disorders
uncommon: venous thrombosis deep limb, shock, infarction

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

common: parenchymal lung disorders, dyspnoea, pleural effusion, cough, pharyngitis, nasal congestion and inflammations
uncommon: respiratory failures, respiratory tract disorders, asthma
rare: acute respiratory distress syndrome

Gastrointestinal disorders

very common: diarrhoea, nausea
common: gastrointestinal signs and symptoms, vomiting, gastrointestinal and abdominal pains, gastrointestinal inflammatory conditions, gastrointestinal haemorrhages, gastrointestinal ulceration and perforation, ascites, stomatitis and ulceration, constipation, dyspeptic signs and symptoms, flatulence, bloating and distension, loose stools
uncommon: acute and chronic pancreatitis, amylase increased, ileus paralytic, gastroesophageal reflux disease, impaired gastric emptying
rare: pancreatic pseudocyst, subileus

Hepatobiliary disorders

very common: liver function tests abnormal
common: bile duct disorders, hepatocellular damage and hepatitis, cholestasis and jaundice,

rare: venoocclusive liver disease, hepatic artery thrombosis
very rare: hepatic failure

Skin and subcutaneous tissue disorders

common: rash, pruritus, alopecias, acne, sweating increased
uncommon: dermatitis, photosensitivity
rare: toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)
very rare: Stevens-Johnson syndrome

Musculoskeletal and connective tissue disorders

common: arthralgia, back pain, muscle spasms, pain in extremity*
uncommon: joint disorders
rare: mobility decreased

Renal and urinary disorders

very common: renal impairment
common: renal failure, renal failure acute, nephropathy toxic, renal tubular necrosis, urinary abnormalities, oliguria, bladder and urethral symptoms
uncommon: haemolytic uraemic syndrome, anuria
very rare: nephropathy, cystitis haemorrhagic

Reproductive system and breast disorders

uncommon: dysmenorrhoea and uterine bleeding

General disorders and administration site conditions

common: febrile disorders, pain and discomfort, asthenic conditions, oedema, body temperature perception disturbed, blood alkaline phosphatase increased, weight increased
uncommon: weight decreased, influenza like illness, blood lactate dehydrogenase increased, feeling jittery, feeling abnormal, multi-organ failure, chest pressure sensation, temperature intolerance
rare: fall, ulcer, chest tightness, thirst
very rare: fat tissue increased

Injury, poisoning and procedural complications

common: primary graft dysfunction
Medication errors, including inadvertent, unintentional or unsupervised substitution of immediate- or prolonged-release tacrolimus formulations, have been observed. A number of associated cases of transplant rejection has been reported (frequency cannot be estimated from available data).

* In isolated cases, pain in extremity has been reported as part of Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS), which typically presents bilaterally and symmetrical, severe, ascending pain in the lower extremities.

4.9 Overdose

Experience with overdose is limited. Several cases of accidental overdose have been reported with tacrolimus; symptoms have included tremor, headache, nausea and vomiting, infections, urticaria, lethargy and increases in blood urea nitrogen, serum creatinine and alanine aminotransferase levels. No specific antidote to tacrolimus therapy is available. If overdose occurs, general supportive measures and symptomatic treatment should be conducted.

Based on its high molecular weight, poor aqueous solubility, and extensive erythrocyte and plasma protein binding, it is anticipated that tacrolimus will not be dialysable. In isolated patients with very high plasma levels, haemofiltration or -diafiltration have been effective in reducing toxic concentrations. In cases of oral intoxication, gastric lavage and/or the use of adsorbents (such as activated charcoal) may be helpful, if used shortly after intake.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, calcineurin inhibitors, ATC code: L04AD02

Mechanism of action

At the molecular level, the effects of tacrolimus appear to be mediated by binding to a cytosolic protein (FKBP12) which is responsible for the intracellular accumulation of the compound. The FKBP12-tacrolimus complex specifically and competitively binds to and inhibits calcineurin, leading to a calcium-dependent inhibition of T-cell signal transduction pathways, thereby preventing transcription of a discrete set of cytokine genes.

Tacrolimus is a highly potent immunosuppressive agent and has proven activity in both *in vitro* and *in vivo* experiments.

In particular, tacrolimus inhibits the formation of cytotoxic lymphocytes, which are mainly responsible for graft rejection. Tacrolimus suppresses T-cell activation and T-helper-cell dependent B-cell proliferation, as well as the formation of lymphokines (such as interleukins-2, -3, and γ -interferon) and the expression of the interleukin-2 receptor.

Results from clinical trials performed with once-daily tacrolimus Advagraf

Liver transplantation

The efficacy and safety of Advagraf and Prograf, both in combination with corticosteroids, was compared in 471 *de novo* liver transplant recipients. The event rate of biopsy confirmed acute rejection within the first 24 weeks after transplantation was 32.6% in the Advagraf group (N = 237) and 29.3% in the Prograf group (N = 234). The treatment difference (Advagraf – Prograf) was 3.3% (95% confidence interval [-5.7%, 12.3%]). The 12-month patient survival rates were 89.2% for Advagraf and 90.8% for Prograf; in the Advagraf arm 25 patients died (14 female, 11 male) and in the Prograf arm 24 patients died (5 female, 19 male). 12-month graft survival was 85.3% for Advagraf and 85.6% for Prograf.

Kidney transplantation

The efficacy and safety of Advagraf and Prograf, both in combination with mycophenolate mofetil (MMF) and corticosteroids, was compared in 667 *de novo* kidney transplant recipients. The event rate for biopsy-confirmed acute rejection within the first 24 weeks after transplantation was 18.6% in the Advagraf group (N = 331) and 14.9% in the Prograf group (N = 336). The treatment difference (Advagraf-Prograf) was 3.8% (95% confidence interval [-2.1%, 9.6%]). The 12-month patient survival rates were 96.9% for Advagraf and 97.5% for Prograf; in the Advagraf arm 10 patients died (3 female, 7 male) and in the Prograf arm 8 patients died (3 female, 5 male). 12-month graft survival was 91.5% for Advagraf and 92.8% for Prograf.

The efficacy and safety of Prograf, ciclosporin and Advagraf, all in combination with basiliximab antibody induction, MMF and corticosteroids, was compared in 638 *de novo* kidney transplant recipients. The incidence of efficacy failure at 12 months (defined as death, graft loss, biopsy-confirmed acute rejection, or lost to follow-up) was 14.0% in the Advagraf group (N = 214), 15.1% in the Prograf group (N = 212) and 17.0% in the ciclosporin group (N = 212). The treatment difference was -3.0% (Advagraf-ciclosporin) (95.2% confidence interval [-9.9%, 4.0%]) for Advagraf vs. ciclosporin and -1.9% (Prograf-ciclosporin) (95.2% confidence interval [-8.9%, 5.2%]) for Prograf vs. ciclosporin. The 12-month patient survival rates were 98.6% for Advagraf, 95.7% for Prograf and 97.6% for ciclosporin; in the Advagraf arm 3 patients died (all male), in the Prograf arm 10 patients died (3 female, 7 male) and in the ciclosporin arm 6 patients died (3 female, 3 male). 12-month graft survival was 96.7% for Advagraf, 92.9% for Prograf and 95.7% for ciclosporin.

Clinical efficacy and safety of Prograf capsules bid in primary organ transplantation

In prospective studies oral Prograf was investigated as primary immunosuppressant in approximately 175 patients following lung, 475 patients following pancreas and 630 patients following intestinal transplantation. Overall, the safety profile of oral Prograf in these published studies appeared to be similar to what was reported in the large studies, where Prograf was used as primary treatment in liver,

kidney and heart transplantation. Efficacy results of the largest studies in each indication are summarised below.

Lung transplantation

The interim analysis of a recent multicentre study using oral Prograf discussed 110 patients who underwent 1:1 randomisation to either tacrolimus or ciclosporin. Tacrolimus was started as continuous intravenous infusion at a dose of 0.01 to 0.03 mg/kg/day and oral tacrolimus was administered at a dose of 0.05 to 0.3 mg/kg/day. A lower incidence of acute rejection episodes for tacrolimus- versus ciclosporin-treated patients (11.5% versus 22.6%) and a lower incidence of chronic rejection, the bronchiolitis obliterans syndrome (2.86% versus 8.57%), was reported within the first year after transplantation. The 1-year patient survival rate was 80.8% in the tacrolimus and 83% in the ciclosporin group.

Another randomised study included 66 patients on tacrolimus versus 67 patients on ciclosporin. Tacrolimus was started as continuous intravenous infusion at a dose of 0.025 mg/kg/day and oral tacrolimus was administered at a dose of 0.15 mg/kg/day with subsequent dose adjustments to target trough levels of 10 to 20 ng/ml. The 1-year patient survival was 83% in the tacrolimus and 71% in the ciclosporin group, the 2-year survival rates were 76% and 66%, respectively. Acute rejection episodes per 100 patient-days were numerically fewer in the tacrolimus (0.85 episodes) than in the ciclosporin group (1.09 episodes). Obliterative bronchiolitis developed in 21.7% of patients in the tacrolimus group compared with 38.0% of patients in the ciclosporin group ($p = 0.025$). Significantly more ciclosporin-treated patients ($n = 13$) required a switch to tacrolimus than tacrolimus-treated patients to ciclosporin ($n = 2$) ($p = 0.02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

In an additional two-centre study, 26 patients were randomised to the tacrolimus versus 24 patients to the ciclosporin group. Tacrolimus was started as continuous intravenous infusion at a dose of 0.05 mg/kg/day and oral tacrolimus was administered at a dose of 0.1 to 0.3 mg/kg/day with subsequent dose adjustments to target trough levels of 12 to 15 ng/ml. The 1-year survival rates were 73.1% in the tacrolimus versus 79.2% in the ciclosporin group. Freedom from acute rejection was higher in the tacrolimus group at 6 months (57.7% versus 45.8%) and at 1 year after lung transplantation (50% versus 33.3%).

The three studies demonstrated similar survival rates. The incidences of acute rejection were numerically lower with tacrolimus in all three studies and one of the studies reported a significantly lower incidence of bronchiolitis obliterans syndrome with tacrolimus.

Pancreas transplantation

A multicentre study using oral Prograf included 205 patients undergoing simultaneous pancreas-kidney transplantation who were randomised to tacrolimus ($n = 103$) or to ciclosporin ($n = 102$). The initial oral per protocol dose of tacrolimus was 0.2 mg/kg/day with subsequent dose adjustments to target trough levels of 8 to 15 ng/ml by Day 5 and 5 to 10 ng/mL after Month 6. Pancreas survival at 1 year was significantly superior with tacrolimus: 91.3% versus 74.5% with ciclosporin ($p < 0.0005$), whereas renal graft survival was similar in both groups. In total 34 patients switched treatment from ciclosporin to tacrolimus, whereas only 6 tacrolimus patients required alternative therapy.

Intestinal transplantation

Published clinical experience from a single centre on the use of oral Prograf for primary treatment following intestinal transplantation showed that the actuarial survival rate of 155 patients (65 intestine alone, 75 liver and intestine, and 25 multivisceral) receiving tacrolimus and prednisone was 75% at 1 year, 54% at 5 years, and 42% at 10 years. In the early years the initial oral dose of tacrolimus was 0.3 mg/kg/day. Results continuously improved with increasing experience over the course of 11 years. A variety of innovations, such as techniques for early detection of Epstein-Barr (EBV) and CMV infections, bone marrow augmentation, the adjunct use of the interleukin-2 antagonist daclizumab, lower initial tacrolimus doses with target trough levels of 10 to 15 ng/ml, and most recently allograft irradiation were considered to have contributed to improved results in this indication over time.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

In man tacrolimus has been shown to be able to be absorbed throughout the gastrointestinal tract. Available tacrolimus is generally rapidly absorbed. Advagraf is a prolonged-release formulation of tacrolimus resulting in an extended oral absorption profile with an average time to maximum blood concentration (C_{max}) of approximately 2 hours (t_{max}).

Absorption is variable and the mean oral bioavailability of tacrolimus (investigated with the Prograf formulation) is in the range of 20% - 25% (individual range in adult patients 6% - 43%). The oral bioavailability of Advagraf was reduced when it was administered after a meal. Both the rate and extent of absorption of Advagraf were reduced when administered with food.

Bile flow does not influence the absorption of tacrolimus and therefore treatment with Advagraf may commence orally.

A strong correlation exists between AUC and whole blood trough levels at steady-state for Advagraf. Monitoring of whole blood trough levels therefore provides a good estimate of systemic exposure.

Distribution

In man, the disposition of tacrolimus after intravenous infusion may be described as biphasic.

In the systemic circulation, tacrolimus binds strongly to erythrocytes resulting in an approximate 20:1 distribution ratio of whole blood/plasma concentrations. In plasma, tacrolimus is highly bound (> 98.8%) to plasma proteins, mainly to serum albumin and α -1-acid glycoprotein.

Tacrolimus is extensively distributed in the body. The steady-state volume of distribution based on plasma concentrations is approximately 1300 l (healthy subjects). Corresponding data based on whole blood averaged 47.6 l.

Metabolism

Tacrolimus is widely metabolised in the liver, primarily by the cytochrome P450-3A4 (CYP3A4) and the cytochrome P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus is also considerably metabolised in the intestinal wall. There are several metabolites identified. Only one of these has been shown *in vitro* to have immunosuppressive activity similar to that of tacrolimus. The other metabolites have only weak or no immunosuppressive activity. In systemic circulation only one of the inactive metabolites is present at low concentrations. Therefore, metabolites do not contribute to the pharmacological activity of tacrolimus.

Excretion

Tacrolimus is a low-clearance substance. In healthy subjects, the average total body clearance estimated from whole blood concentrations was 2.25 l/h. In adult liver, kidney and heart transplant patients, values of 4.1 l/h, 6.7 l/h and 3.9 l/h, respectively, have been observed. Factors such as low haematocrit and protein levels, which result in an increase in the unbound fraction of tacrolimus, or corticosteroid-induced increased metabolism, are considered to be responsible for the higher clearance rates observed following transplantation.

The half-life of tacrolimus is long and variable. In healthy subjects, the mean half-life in whole blood is approximately 43 hours.

Following intravenous and oral administration of ^{14}C -labelled tacrolimus, most of the radioactivity was eliminated in the faeces. Approximately 2% of the radioactivity was eliminated in the urine. Less than 1% of unchanged tacrolimus was detected in the urine and faeces, indicating that tacrolimus is almost completely metabolised prior to elimination: bile being the principal route of elimination.

5.3 Preclinical safety data

The kidneys and the pancreas were the primary organs affected in toxicity studies performed in rats and baboons. In rats, tacrolimus caused toxic effects to the nervous system and the eyes. Reversible cardiotoxic effects were observed in rabbits following intravenous administration of tacrolimus.

Embryofetal toxicity was observed in animal studies. Tacrolimus subcutaneously administered to male rats at a doses of 2 or 3 mg/kg/day (1.6 to 6.4 times the clinical dose range based on body surface area) resulted in a dose-related decrease in sperm count.

Tacrolimus given orally at 1.0 mg/kg (0.8 to 2.2 times the clinical dose range based on body surface area) to male and female rats, prior to and during mating, as well as to dams during gestation and lactation, was associated with embryoletality and adverse effects on female reproduction which were indicated by a higher rate of post-implantation loss and increased numbers of undelivered and nonviable pups. When given at 3.2 mg/kg (2.6 to 6.9 times the clinical dose range based on body surface area), tacrolimus was associated with maternal and paternal toxicity as well as reproductive toxicity including marked adverse effects on estrus cycles, parturition, pup viability, and pup malformations.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content:

Hypromellose
Ethylcellulose
Lactose monohydrate
Magnesium stearate.

Capsule shell:

Titanium dioxide (E 171)
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)
Sodium lauryl sulfate
Gelatin.

6.2 Incompatibilities

Tacrolimus is not compatible with PVC (polyvinylchloride). Tubing, syringes and other equipment used to prepare a suspension of Advagraf capsule contents must not contain PVC.

6.3 Shelf life

3 years

After opening the aluminium wrapper: 1 year

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C
Store in the original package and in a dry place in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Transparent PVC/PVDC aluminium blister wrapped in an aluminium pouch with a desiccant containing 10 capsules per blister.

Pack sizes: 50 prolonged-release hard capsules in blisters.

6.6 Special precautions for use and handling

Based on immunosuppressive effects of tacrolimus, inhalation or direct contact with skin or mucous membranes of powder contained in tacrolimus products should be avoided during preparation. If such contact occurs, wash the skin and eyes.

Manufactured by:

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, Co. Kerry, Ireland

Imported by:

Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.
Bangkok, Thailand

Revision date: Apr 2024