

Sublingual användning av takrolimus

Sammanfattning

Sublingual administrering av takrolimus har beskrivits som en nödlösning. Det fåtal farmakokinetiska studier som har genomförts tyder på att den sublinguala absorptionen är försumbar och det systemiska upptaget vid sublingual tillförsel beror på sväljning följt av absorption från mag-tarmkanalen. Orala biverkningar finns också beskrivna vid lokal administrering i munhålan. Det finns betydande risker med att öppna takrolimuskapslar både avseende dosnoggrannhet och arbetsmiljö. Vår bedömning är att sublingual tillförsel är både osäker och riskabel och därför bör undvikas. Lämplig beredning för oral/enteral tillförsel bör användas i första hand.

Bakgrund

Sublingual användning av takrolimus finns beskriven i litteraturen inom olika organtransplantationer samt vid stamcellstransplantation (1, 2, 10). Användningssättet omtalas även i ePed, som är ett svenskt erfarenhets- och evidensbaserat beslutsstöd för säker läkemedelshantering till barn (3) samt i ett dokument från Brittiska NHS (4). I dokumentet från NHS samt i en översiktsartikel (1) är sublingual administrering listat som sista alternativ för administrering av takrolimus.

Det finns en rad små studier med få patienter publicerade (1, 2). Varje typ av organtransplantation har olika utmaningar kring medicinsk behandling av patienterna.

I en liten holländsk pilotstudie med 3 patienter med njursvikt, en patient med cystisk fibros samt en frisk försöksperson observerades mycket låga takrolimuskoncentrationer i helblod efter att takrolimus hade administrerats sublingualt där försökspersonerna fick skölja munnen och spotta ut resterande takrolimus efter 15 minuter (5, 6).

I en uppföljande studie från den holländska gruppen med friska frivilliga (n=18) undersöktes sublingualt och rektalt upptag av takrolimus som sedan jämfördes med vanlig peroral administrering (7). Vid sublingual administrering av 3 mg takrolimus pulver från en Prograf-kapsel med omedelbar frisättning övervakades försökspersonerna noggrant avseende för sväljning under de 15 minuter som pulvret var placerat under tungan. Efter 15 minuter fick försökspersonerna skölja munnen och spotta ut resterande takrolimus. I blodproverna sås inga mätbara koncentrationer av takrolimus hos 11 av studiedeltagarna. Hos de resterande 7 hade försök på sväljning dokumenterats hos 3 individer ($T_{max}=2$ timmar, $C_{max}=1,3-22 \mu\text{g/L}$) medan de resterande 4 utan registrerade sväljningsförsök hade $T_{max}=2$ timmar, $C_{max}=1,3-7,2 \mu\text{g/L}$ (7). Författarna konkluderar att studieresultaten inte dokumenterar sublingual absorption men att de uppmätta takrolimuskoncentrationerna beror på att takrolimus absorberats från magtarmkanalen (7).

I en amerikansk pilotstudie med 6 njurpatienter på väntelista för njurtransplantation undersöktes subterapeutiska doser av takrolimus sublingualt versus peroralt vid samtidig administrering av klotrimazol (CYP3A4 inhibitor) som interagerar med takrolimus. I lite högre doser undersöktes samtidig administrering med nystatin som ej interagerar med takrolimus (13). Takrolimuspulvret från en öppen kapsel placerades under tungan och patienten fick inte svälja de första 5 minuterna och ej heller äta eller dricka under de efterföljande 15 minuterna. Patienterna fick inte spotta ut eller skölja

munnen efter intag av takrolimus. Den genomsnittliga maximumkoncentrationen av takrolimus var högre vid sublinguallt intag än vid peroralt intag men det redovisas inte om skillnaden var signifikant. Tmax var ungefär av samma storleksordning vid sublingual och peroral administrering oberoende av vilket annat läkemedel som gavs tillsammans med takrolimus (13).

Generellt finns det två huvudmekanismer för upptag av läkemedel genom/över munslemhinnan; passiv absorption antingen via transcellulär diffusion genom cellerna för lipofila substanser eller via paracellulär diffusion mellan cellerna (9). Det är läkemedelssubstansens fysikalisk-kemiska egenskaper som påverkar vilken av de två mekanismerna som är aktuell (9). Därtill kommer en rad av andra faktorer som också påverkar absorptionen från munhålan (8). Den exakta mekanismen för sublingual absorption av takrolimus verkar dock inte vara beskrivet i litteraturen.

Takrolimus har i obearbetad form extremt låg löslighet i vatten. Pulvret i Prograf kapslar, där takrolimus är blandat med hjälpämnen, anges att ha en låg löslighet på 29,5–35,7 µg/ml vatten (11). Två källor har konkluderat att det tar längre än 2 minuter att lösa upp sublinguallt administrerat takrolimus (7, 10) och att enbart 40% av pulvret från Prograf kapslar är löst efter 15 minuter (7).

Det finns flera studier med transplantationer av andra organ (till ex. lever, lunga och hjärta) där sublingual administrering av takrolimus har använts och terapeutiska koncentrationer har nåtts (2, Ref. 1 s. 283). Data från dessa studier indikerar att sublinguallt administrerat pulver från delade kapslar har liknande Tmax och Cmax som peroralt administrerat takrolimus (2, 1) och i en studie med levertransplanterade var Tmax, Cmax, samt dal-koncentrationen (C-trough) och AUC inte signifikant olika mellan peroral och sublingual tillförsel (17). Detta har ledd till många spekulationer kring den sublinguala absorptionen och om takrolimus i stället sväljs med saliv vilket leder till absorption från mag-tarmkanalen. Detta förklarar dock inte varför dosen av takrolimus måste sänkas vid sublingual administrering. I en översiktsartikel framförs att sublingual användning bör begränsas till en kort period och att patienten så snart som möjligt övergår till peroral administrering som är välstuderat båda vad angår total exponering och biverkningar (Ref. 1 s. 283).

Biverkningar och toxicitet

Störst risk för biverkningar har det intravenösa administreringssättet av takrolimus med risk för neurologiska och njurtoxiska reaktioner (13). Sublingual administrering beskrivs som ett alternativ till intravenös administrering eller vid fall där inte peroral administrering är möjlig (13). Peroral administrering har den lägsta potentiella risken för systemisk toxicitet och anges av att vara det föredragna administrationssättet när det är möjligt (1, 14).

Lokala reaktioner på applikationsstället i form av lokal parestesi i munhålan eller lokal irritation av munslemhinna utan ulceration finns beskrivet (7, 16). Längre tids användning har även orsakat påverkan av smaksinnet och ledd till en pepprig smak i munnen samt reversibel minskning av antallet av smaklökar hos lungtransplanterade patienter (2). Det finns ett fall av gingival hyperplasi beskrivet där en topikal salva innehållande takrolimus har använts på munslemhinna (15).

Doseringssäkerhet/noggrannhet och patientföljsamhet (1, 12)

De små kapslarna med takrolimus kan vara svåra att dela och tömma eftersom pulvret i till ex Prograf kapslar är statiskt elektriskt och fastnar på sidorna av kapseln (12). Detta påverkar i sin tur doseringsnoggrannheten.

Sublinguallt takrolimus smakar bittert vilket kan påverka patientens följsamhet till ordinationen (1, 13). Att behålla pulvret i munnen utan att svälja under 15 minuter är svårt (7).

Konverteringskvot mellan peroral och sublingual dos

Konverteringskvoten mellan peroral och sublingual dos varierar bland annat beroende på vilket organ som är transplanterat (1, 2). Läkemedelsinteraktioner med patientens övriga läkemedel måste också beaktas. Som en pragmatisk lösning har det föreslagits att en sublingual startdos ska vara 50% lägre än en peroral dos och att takrolimus-koncentrationen i helblod följs med frekventa mätningar (1).

Ytterligare ett observandum är att det kan finnas skillnader i kapselpulvrets sammansättning och löslighet mellan olika tillverkare (11).

Generell instruktion för administrering enligt Pennington

En intakt kapsel innehållande takrolimus med omedelbar frisättning öppnas och innehållet placeras under patientens tunga och patienten instrueras att undvika att svälja i 5–15 minuter. Patienten får inte äta eller dricka under 15–30 minuter efter sublingual administrering.

Arbetsmiljö (1, 2)

Som tidigare omtalats måste arbetsmiljön beaktas vid hantering av takrolimus.

Vid öppning av kapslar och hantering av pulvret i kapseln finns det risk för kontaminering av den person som hanterar kapseln samt omgivningen. Risken ökar om den öppnade kapseln hanteras på ett felaktigt sätt, vilket lätt kan hända med tanke på svårigheterna med att öppna kapseln. Om takrolimus ska administreras sublingualt i hemmet måste anhöriga instrueras i riskerna kring hantering av substansen och hur man skyddar sig.

Referenser

1. Pennington CA, Park JM. Sublingual tacrolimus as an alternative to oral administration for solid organ transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Feb 15;72(4):277-84.
2. Doligalski CT, Liu EC, Sammons CM, Silverman A, Logan AT. Sublingual administration of tacrolimus: current trends and available evidence. *Pharmacotherapy*. 2014 Nov;34(11):1209-19. doi: 10.1002/phar.1492. Epub 2014 Sep 24.
3. Eped: Takrolimus oralt/sublingualt. Barnläkemedelinstruktion 3266.6 (202-12-22). https://eped.se/backup/eped/3266_6.17.pdf
4. NHS Oxford University Hospitals, department of Clinical Haematology. Tacrolimus for Adult Patients Receiving allogeneic Blood and Bone Marrow Transplantation. Version 4.1. April 2023. <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/bmt/gvhd/B-5-0-tacrolimus.pdf>
5. Van de plas 2008 Van De Plas A.; Dackus J.; Christiaans M.; Stolk L.; Van Hooff J.; Neef C. Pilotstudy naar farmacokinetiek bij sublinguale en rectale toediening van tacrolimus [Pharmacokinetics of sublingual and rectal administration of tacrolimus: A pilot study]. *Pharmaceutisch Weekblad* (2008) 143:12 (66-68)
6. Van de plas 2009: van de Plas A, Dackus J, Christiaans MH, Stolk LM, van Hooff JP, Neef C. A pilot study on sublingual administration of tacrolimus. *Transpl Int*. 2009 Mar;22(3):358-9. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00779.x. Epub 2008 Oct 30.
7. Stiff F, Vanmolkot F, Scheffers I, van Bortel L, Neef C, Christiaans M. Rectal and sublingual administration of tacrolimus: a single-dose pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Nov;78(5):996-1004.
8. He S, Mu H. Microenvironmental pH Modification in Buccal/Sublingual Dosage Forms for Systemic Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2023 Feb 14;15(2):637.

9. Hua S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration. *Front Pharmacol.* 2019 Nov 5;10:1328.
10. 1May HP, Bartoo GT, Wolf RC, Shah MV, Litzow MR, Hogan WJ, Alkhateeb H. Use of sublingual tacrolimus in adults undergoing hematopoietic cell transplant: A pilot study. *J Oncol Pharm Pract.* 2022 Mar;28(2):387-394.
11. Petan JA, Undre N, First MR, Saito K, Ohara T, Iwabe O, Mimura H, Suzuki M, Kitamura S. Physicochemical properties of generic formulations of tacrolimus in Mexico. *Transplant Proc.* 2008 Jun;40(5):1439-42.
12. Bayram Uludag, apotekare, Läke medelsinformationscentralen Karolic, Klinisk Farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset med erfarenhet av att dela Prograf kapslar från en tidigare anställning på APL.
13. Tsapepas D, Saal S, Benkert S, Levine D, Delfin M, Cremers S, Amann S, Dadhanian D, Kapur S, Aull M. Sublingual tacrolimus: a pharmacokinetic evaluation pilot study. *Pharmacotherapy.* 2013 Jan;33(1):31-7.
14. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):56-66.
15. Chiramel DM, Singh DS, Gupta DS. Topical tacrolimus causing gingival hyperplasia: A case report. *Dermatol Ther.* 2017 Mar;30(2). doi: 10.1111/dth.12407. Epub 2016 Aug 29.
16. Watkins KD, Boettger RF, Hanger KM, Leard LE, Golden JA, Hoopes CW, Singer JP. Use of sublingual tacrolimus in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Feb;31(2):127-32. doi: 10.1016/j.healun.2011.10.015. Epub 2011 Dec 16.
17. Nasiri-Toosi Z, Dashti-Khavidaki S, Nasiri-Toosi M, Khalili H, Jafarian A, Irajian H, Abdollahi A, Sadrai S. Clinical pharmacokinetics of oral versus sublingual administration of tacrolimus in adult liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2012 Dec;10(6):586-91.