

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar
Tacforius 1 mg hårda depotkapslar
Tacforius 3 mg hårda depotkapslar
Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En kapsel innehåller 53,725 mg laktos

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En kapsel innehåller 107,45 mg laktos

Tacforius 3 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt
En kapsel innehåller 322,35 mg laktos

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar
En hård depotkapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt
En kapsel innehåller 537,25 mg laktos
En kapsel innehåller 0,0154 mg nykockin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel.

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar
Gelatin-kapslar märkta med "TR" på det ljusgula kapsellocket och "0,5 mg" på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar
Gelatin-kapslar märkta med "TR" på det vita kapsellocket och "1 mg" på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln

Tacforius 3 mg hårda depotkapslar
Gelatin-kapslar märkta med "TR" på det ljus orangerfärgade kapsellocket och "3 mg" på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "TR" på det gråaktigt röda kapsellocket och "5 mg" på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

Behandling av transplantatavstötning som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tacforius är en oral beredning av takrolimus som tas en gång dagligen. Behandling med Tacforius kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning är riskabelt. Detta kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter ett byte från en beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Tacforius ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen för Tacforius kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Tacforius skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under "Terapiövervakning"). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Hos patienter som njur- eller levertransplanterats för första gången var AUC_{0-24} för depotkapslar med takrolimus dag 1 30 % respektive 50 % lägre, jämfört med för kapslar med omedelbar frisättning vid ekvivalenta doser. Vid dag 4 var systemexponeringen för de båda beredningarna, mätt som dalvärden, jämförbar hos både njur- och levertransplantationspatienter. Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation med Tacforius för att säkerställa adekvat läkemedelsexponering under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering.

För att förhindra avstötning av transplantat måste immunsuppressionen upprätthållas och därför kan ingen begränsning av behandlingstiden vid oral behandling ges.

Profylax mot njurtransplantatavstötning

Behandling med Tacforius bör påbörjas med 0,20-0,30 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Doserna för Tacforius minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Tacforius-behandling som

monoterapi. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot levertransplantatavstötning

Behandling med Tacforius bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, givet som en daglig dos på morgonen. Administreringen bör påbörjas ca 12-18 timmar efter avslutad kirurgi.

Doserna för Tacforius minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med Tacforius. Förbättring av patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Överföring av patienter behandlade med takrolimuskapslar med omedelbar frisättning till Tacforius

Transplantationspatienter som underhållsbehandlas med takrolimuskapslar med omedelbar frisättning två gånger dagligen och som behöver överföras till Tacforius en gång dagligen ska föras över på en 1:1 (mg:mg) basis för den totala dygnsdosen. Tacforius ska ges på morgonen.

Hos stabila patienter som överförs från takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (två gånger dagligen) till takrolimus depotkapslar (en gång dagligen) på en 1:1 basis (mg:mg) för den totala dygnsdosen, var systemexponeringen för takrolimus (AUC_{0-24}) för takrolimus depotkapslar ungefär 10 % lägre än den var för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) för takrolimus depotkapslar är likvärdigt med det för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning. Vid överföring från takrolimuskapslar med omedelbar frisättning till Tacforius depotkapslar ska dalvärdena för takrolimus kontrolleras före överföring och inom två veckor efter överföring. Efter överföring ska dalvärdena för takrolimus övervakas och vid behov bör dosjustering göras för att upprätthålla liknande systemexponering. Dosjusteringar ska göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet ska iakttas när patienter överförs från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Tacforius insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Tacforius. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av avstötning

Ökade doser av takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korta behandlingsperioder med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Tacforius-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

Vid överföring från andra immunsuppressiva till Tacforius en gång dagligen bör behandlingen påbörjas med den initialdos som rekommenderas vid njur- respektive levertransplantation för profylax mot transplantatavstötning.

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

Hos vuxna patienter som överförs till Tacforius bör en initialdos på 0,15 mg/kg/dygn ges en gång dagligen på morgonen.

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

Det finns ingen klinisk erfarenhet för takrolimus depotkapslar hos lung-, pankreas- eller tarmtransplanterade patienter, men takrolimuskapslar med omedelbar frisättning har använts hos lungtransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,10-0,15 mg/kg/dygn, hos

pankreastransplanterade patienter med en oral initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral initialdos på 0,3 mg/kg/dygn.

Terapiövervakning

Dosen ska primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient med hjälp av monitorering av dalvärden för takrolimus i helblod.

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för takrolimus depotkapslar och takrolimus kapslar med omedelbar frisättning.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Dalvärdena för takrolimus bör bestämmas ca 24 timmar efter den senaste Tacforius-dosen, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation, följt av periodvis uppföljning vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod ska också monitoreras noggrant efter överföring från takrolimus med omedelbar frisättning till Tacforius, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering.

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 ng/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms. Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 ng/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 ng/ml hos njur- och hjärtrtransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärtrtransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla rekommenderade dalvärden för takrolimus i blod.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Etnicitet

Jämfört med kaukasier, kan svarta patienter behöva högre doser av takrolimus för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Kön

Det finns inga bevis för att manliga och kvinnliga patienter skulle kräva olika doser för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Äldre

Tillgänglig erfarenhet tyder inte på att dosjustering krävs hos äldre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Tacforius för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Begränsade data finns tillgängliga men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Tacforius är en oral takrolimusberedning, som tas en gång dagligen. Den orala dygnsdosen av Tacforius bör tas en gång dagligen på morgonen. Tacforius hårda depotkapslar ska intas direkt efter att de tagits ut från blisterförpackningen. Patienten bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med vätska (helst vatten). Tacforius ska normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2-3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2). En glömd morgondos ska tas så snart som möjligt samma dag. Dubbel dos ska inte tas nästa morgon.

Hos patienter som inte kan inta läkemedel oralt direkt efter transplantation kan takrolimusbehandling påbörjas intravenöst (se produktresumé för takrolimus 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) med en dos på ungefär 1/5 av den rekommenderade orala dosen för motsvarande indikation.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot andra makrolider.

4.4 Varningar och försiktighet

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Tacforius rekommenderas inte för behandling av barn under 18 år, på grund av att säkerhets- och effektdata är begränsade.

För behandling av transplantatavstötning hos vuxna, som är resistent mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel finns det ännu inte några kliniska data för depotberedningen av takrolimus.

För profylax mot transplantatavstötning hos vuxna hjärttransplantationspatienter finns det ännu inte några kliniska data för depotberedningen av takrolimus.

Regelbundna kontroller ska göras av följande variabler under den tidiga postoperativa perioden: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fastebloodsockernivåer, elektrolyter (speciellt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser ska justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanter med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-hämmare (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimushalten i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter ska undvikas under behandling med takrolimus på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer av takrolimus och minskad klinisk effekt av

takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimustoxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet bör iakttas när takrolimus ges till patienter som tidigare behandlats med ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Vid vissa kombinationer av takrolimus med substanser som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt 4.5).

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination, och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med takrolimusberedningar med omedelbar frisättning och kan även uppträda med depotkapslar. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Tacforius-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka Torsades de pointes. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet ska också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Tacforius påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Liksom för andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt 4.8).

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponeringen för solljus och UV-ljus begränsas genom användning av täckande klädsel och solskyddsmedel med hög skyddsfaktor, på grund av den möjliga risken för maligna hudförändringar.

Infektioner inklusive opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive takrolimus, löper ökad risk för infektioner inklusive opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer) t.ex. nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Patienter har också ökad risk för infektioner med virushepatit (t.ex. reaktivering av hepatit B och C och ny infektion samt hepatit E, som kan bli kronisk). Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktionen eller neurologiska symtom. Förebyggande och hantering bör ske i enlighet med lämplig klinisk vägledning.

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, epileptiska anfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MRI) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och epilepsikontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ren erythrocytopeni

Fall av ren erythrocytopeni (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Hos alla patienterna rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

Särskilda patientgrupper

Erfarenheterna från behandling av icke-kaukasiska patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. omtransplantation, påvisade panelreaktiva antikroppar, PRA) är begränsade.

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Tacforius kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Tacforius 5 mg kapslar innehåller nykockin, vilket kan ge allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av substanser som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus.

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-hämmare som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) och HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

In vitro har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoxifen och (triacetyl)oleandomycin. Grapefruktjuice har rapporterats öka nivåerna av takrolimus i blodet och ska därför undvikas.

Lansoprazol och ciklosporin kan potentiellt hämma CYP3A4-medierad metabolism av takrolimus och därigenom öka koncentrationerna av takrolimus i helblod.

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

Takrolimus har en omfattande bindning till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser, som är kända för att ha en hög affinitet till plasmaproteiner, bör övervägas (t.ex. NSAID-preparat, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Andra möjliga interaktioner som kan öka systemexponeringen för takrolimus är prokinetiska medel (såsom metoklopramid och cisaprid), cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

CYP3A4-inducere som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

Kliniskt relevanta interaktioner har observerats för rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) som kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats för fenobarbital. Underhållsdoser av kortikosteroider har visats minska blodnivåerna av takrolimus.

Högdoserat prednisolon eller metylprednisolon som administreras för behandling av akut avstötning har en potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har en potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus och andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet ska iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, ska särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurdata har visat att takrolimus potentiellt skulle kunna minska clearance och öka halveringstiden för pentobarbital och fenazon.

Andra interaktioner som leder till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att varanefrotoxiska eller neurotoxiska kan förstärka dessa effekter (t.ex. aminoglykosider, gyreshämmare, vankomycin, trimetoprim/sulfametoxazol, NSAID-läkemedel, ganciklovir eller aciklovir).

Förstärkt nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen i tillsammans med takrolimus.

Eftersom takrolimusbehandling kan vara förenad med hyperkalemi, eller kan förvärra befintlig hyperkalemi, bör högt intag av kalium, eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från människor visar att takrolimus passerar placenta. Begränsade data från mottagare av transplanterade organ visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på förloppet och utfallet av graviditeten under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med missfall har dock rapporterats. Hittills finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Takrolimusbehandling kan övervägas för gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade födelarna överväger den potentiella risken för fostret. I fall av exponering *in utero* rekommenderas övervakning av det nyfödda barnet avseende potentiella biverkningar av takrolimus (särskilt effekter på njurarna). Det finns en risk för prematur förlösning (< 37 veckor) (incidensen var 66 av 123 födselar, d.v.s. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) liksom för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidensen var 8 av 111 nyfödda, d.v.s. 7,2 %), vilket emellertid normaliseras spontant.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3).

Amning

Data från människor visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma medan de får Tacforius.

Fertilitet

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Takrolimus kan ge upphov till visuella och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas om takrolimus används tillsammans med alkohol.

Inga studier har utförts på effekten av takrolimus på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen vid användning av immunsuppressiva medel är ofta svår att fastställa beroende på den bakomliggande sjukdomen och samtidigt bruk av andra läkemedel.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekommer hos >10 % av patienterna) är tremor, nedsatt njurfunktion, hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi, infektioner, hypertoni och sömnsvårigheter.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer) hos patienter som behandlas med takrolimus. Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

Nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion, har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive depotkapslar med takrolimus.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade

Hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för utveckling av tumörer. Både benigna och maligna tumörer inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och hudtumörer har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala analysvärden av röda blodkroppar, leukocytos

Mindre vanliga: koagulationsrubbningar, pancytopeni, neutropeni, onormala värden i koagulations- och blödningsanalyser

Sällsynta: trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi

Ingen känd frekvens: ren erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet

Sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi

Vanliga: metabolisk acidosis, andra elektrolytrubbningar, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, minskad aptit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi

Mindre vanliga: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiska störningar

Mycket vanliga: sömnsvårigheter

Vanliga: förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom, hallucinationer, psykiska sjukdomar, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar

Mindre vanliga: psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk, tremor

Vanliga: nervsjukdomar, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga

Mindre vanliga: encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelse, förlamning och pares, amnesi

Sällsynta: hypertoni

Mycket sällsynta: myasteni

Ögon

Vanliga: ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi

Mindre vanliga: katarakt

Sällsynta: blindhet

Öron och balansorgan

Vanliga:	tinnitus
Mindre vanliga:	hypoakusi
Sällsynta:	neurosensorisk dövhet
Mycket sällsynta	nedsatt hörsel

Hjärtat

Vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
Mindre vanliga:	hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopier, kammarhypertrofi, hjärklappning
Sällsynta:	perikardiell effusion
Mycket sällsynta	Torsades de pointes

Blodkärl

Mycket vanliga:	hypertoni
Vanliga:	tromboemboliska och ischemiska tillstånd, vaskulär hypotoni, blödning, perifera blodkärlsjukdomar
Mindre vanliga:	djupa ventromboser i ben eller armar, chock, infarkt

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga:	sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleuraexudat, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer
Mindre vanliga:	andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
Sällsynta:	akut andnödssyndrom (ARDS)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	diarré, illamående
Vanliga:	gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärter, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring
Mindre vanliga:	akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken
Sällsynta	pseudocystor i pankreas, subileus

Lever och gallvägar

Vanliga:	gallgångssjukdom, hepatocellulär skada och hepatit, kolestas och gulsot
Sällsynta:	venös ocklusiv leversjukdom, leverartärtrombos
Mycket sällsynta:	leversvikt

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning
Mindre vanliga:	dermatit, fotosensitivitet
Sällsynta:	toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
Mycket sällsynta:	Stevens–Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga:	artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i armar eller ben
Mindre vanliga:	ledsjukdomar
Sällsynta:	minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga:	nedsatt njurfunktion
Vanliga:	njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurkanalerna, rubbningar i urinvägarna, oliguri, symtom i urinblåsa eller urinrör
Mindre vanliga:	hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri
Mycket sällsynta:	nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: febersjukdomar, smärta och obehag, tillstånd med asteni, ödem, störd uppfattning om kroppstemperaturen

Mindre vanliga: influensaliknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multiorgansvikt, tryck över bröstet, temperaturintolerans

Sällsynta: fall, sår, tryck över bröstet, törst

Mycket sällsynta: ökad fettvävnad

Undersökningar

Mycket vanliga: onormala värden i leverfunktionstester

Vanliga: ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Mindre vanliga: ökat blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktnedgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet

Mycket sällsynta: onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: nedsatt funktion hos primärt transplanterat

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med omedelbar respektive fördröjd frisättning, har setts. Ett antal avstöttningsfall, som kan härledas till sådan felmedicinering, har rapporterats (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt blod-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer. Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering ska gängse understödande åtgärder vidtas och symptomatisk behandling sättas in.

Baserat på dess höga molekylvikt, dåliga vattenlöslighet och omfattande bindning till erythrocyter och plasmaprotein, förväntas det att takrolimus inte kan dialyseras. Hos enstaka patienter med mycket höga nivåer i plasma har hemofiltration eller hemodiafiltration varit effektivt för att sänka toxiska koncentrationer. I fall av oral intoxikation kan magsköljning och/eller användningen av adsorbenter (t.ex. aktivt kol) vara till hjälp om de används kort efter intaget.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism

På molekylnivå förefaller effekterna av takrolimus förmedlas genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12) vilket ansvarar för den intracellulära ansamlingen av substansen. FKBP12-takrolimuskomplexet binds specifikt och kompetitivt till och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av kanalerna för överföring av T-cellssignalen, och förhindrar därigenom transkription av en åtskild uppsättning av cytokingener.

Takrolimus är ett mycket potent immunsuppressivt medel och har beprövad aktivitet i både *in vitro*- och *in vivo*-experiment.

Takrolimus hämmar i synnerhet bildandet av cytotoxiska T-lymfocyter, vilka främst är ansvariga för transplantatavstötning. Takrolimus undertrycker T-cellsaktivering och proliferation av B-celler som är beroende av T-hjälparceller, liksom bildandet av lymfokiner (t.ex. interleukin-2, -3 och γ -interferon) och uttrycket av interleukin-2-receptorn.

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som depotkapslar en gång dagligen Levertransplantation

Effekt och säkerhet för takrolimus depotkapslar och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, båda i kombination med kortikosteroider, jämfördes hos 471 levertransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 32,6 % i gruppen som fick takrolimus depotkapslar (N = 237) och 29,3 % i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, (N = 234). Skillnaden mellan behandlingarna (takrolimus depotkapslar – takrolimuskapslar med omedelbar frisättning) var 3,3 % (95 % konfidensintervall [-5,7 %, 12,3 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 89,2 % för takrolimus depotkapslar och 90,8 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 25 patienter (14 kvinnor, 11 män) och i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning dog 24 patienter (5 kvinnor, 19 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 85,3 % för takrolimus depotkapslar och 85,6 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning.

Njurtransplantation

Effekt och säkerhet för takrolimus depotkapslar och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) och kortikosteroider, jämfördes hos 667 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 18,6 % i gruppen som fick takrolimus depotkapslar (N = 331) och 14,9 % i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (N = 336). Skillnaden mellan behandlingarna (takrolimus depotkapslar – takrolimuskapslar med omedelbar frisättning) var 3,8 % (95 % konfidensintervall [-2,1 %, 9,6 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 96,9 % för takrolimus depotkapslar och 97,5 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i gruppen som fick med takrolimuskapslar med omedelbar frisättning dog 8 patienter (3 kvinnor, 5 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 91,5 % för takrolimus depotkapslar och 92,8 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning.

Effekt och säkerhet för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, ciklosporin och takrolimus depotkapslar, alla i kombination med antikroppsinduktion med basiliximab, MMF och kortikosteroider, jämfördes hos 638 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av behandlingssvikt vid 12 månader (definierad som dödsfall, förlust av transplantat, biopsiverifierad akut avstötning, eller uppföljning saknas [lost to follow-up]) var 14,0 % i gruppen som fick takrolimus depotkapslar (N = 214), 15,1 % i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (N = 212) och 17,0 % i gruppen som fick ciklosporin (N = 212). Behandlingsskillnaderna var -3,0 % (takrolimus depotkapslar-ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-9,9 %, 4,0 %]) för takrolimus depotkapslar mot ciklosporin och -1,9 % (takrolimuskapslar med omedelbar frisättning -ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2 %]) för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för takrolimus depotkapslar, 95,7 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning och 97,6 % för ciklosporin. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 3 patienter (alla män), i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i gruppen som fick ciklosporin dog 6 patienter (3 kvinnor, 3 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 96,7 % för takrolimus depotkapslar och 92,9 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning och 95,7 % för ciklosporin.

Klinisk effekt och säkerhet för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning givet två gånger dagligen vid primära organtransplantationer

I prospektiva studier har orala takrolimuskapslar med omedelbar frisättning studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen för orala takrolimuskapslar med omedelbar frisättning i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimuskapslar med omedelbar frisättning använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärtransplantation. Effektrésultatet i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie med orala takrolimuskapslar med omedelbar frisättning redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % jämfört med 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholitisk obliterans-syndrom (2,86 % jämfört med 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen.

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till rekommenderade dalvärden på 10 till 20 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83 % i takrolimus- och 71 % i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstötningens frekvens per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimus- (0,85 episoder) än i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Obliterativ bronkiolit utvecklades hos 21,7 % av patienterna i takrolimusgruppen jämfört med 38,0 % av patienterna i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant fler ciklosporinbehandlade patienter ($n = 13$) krävde överföring till takrolimus än takrolimusbehandlade patienter som krävde överföring till ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

I en ytterligare studie med två center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporin-grupp. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvt dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus-jämfört med 79,2 % i ciklosporin-gruppen. Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % jämfört med 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % jämfört med 33,3 %).

De tre studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolitisk obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med orala takrolimuskapslar med omedelbar frisättning på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus ($n = 103$) eller till ciklosporin ($n = 102$). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvt dalvärden på 8 till 15 ng/ml dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % jämfört med 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av orala takrolimuskapslar med omedelbar frisättning som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på

155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein–Barr-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträfvade dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas genom hela magtarmkanalen.

Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt. Tacforius är en depotberedning av takrolimus som ger en utökad oral absorptionsprofil med en medeltid till maximal blodkoncentration (C_{\max}) på ca 2 timmar (t_{\max}).

Absorptionen varierar och den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus (undersökt för beredningen med kapslar med omedelbar frisättning) är 20-25 % (individuell spridning hos vuxna 6-43 %). Den orala biotillgängligheten för takrolimus depotkapslar är lägre när det ges efter en måltid. Både hastighet och absorptionsgrad för takrolimus depotkapslar minskar när det ges tillsammans med föda.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet och därför kan behandling med Tacforius depotkapslar påbörjas oralt.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state för takrolimus depotkapslar.

Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution

Hos människa kan dispositionen av takrolimus efter intravenös infusion beskrivas som bifasisk.

I den systemiska cirkulationen binds takrolimus starkt till erythrocyter vilket leder till ett distributionsförhållande på ungefär 20:1 för helblod-/plasmakoncentrationer. I plasma är takrolimus starkt bundet (>98,8 %) till plasmaproteiner, främst till serumalbumin och α -1-syraglykoprotein. Takrolimus distribueras omfattande i kroppen. Distributionsvolymen vid steady state baserad på plasmakoncentrationer är cirka 1 300 liter (friska försökspersoner). Motsvarande data baserade på helblod var i genomsnitt 47,6 liter.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450 3A4.

Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärtransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar.

Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före eliminering och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råtta och babian. Hos råtta gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

När takrolimus administreras intravenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0,1 till 1,0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärdet av koncentrationerna som observerats med takrolimus depotkapslar i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råtta sågs nedsatt reproduktion inklusive antalet födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt.

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Etylcellulosa

Hypromellos 2910

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar

Kapselhölje

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar

Kapselhölje

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Tacforius 3 mg hårda depotkapslar

Kapselhölje

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

Kapselhölje

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Svart järnoxid (E 172)
Nykockin (E 124)
Gelatin

Tryckbläck
Shellack
Propylgenglykol
Svart järnoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibel med PVC (polyvinylklorid). Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att bereda en suspension av innehållet i Tacforius kapslar får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

Tacforius 0,5 mg och 1 mg hårda depotkapslar
2 år

Tacforius 3 mg och 5 mg hårda depotkapslar
30 månader

Efter öppnande av aluminiumpåsen: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig PVC/PVDC-aluminiumblister eller perforerat endosblister i en aluminiumpåse med torkmedel, innehållande 10 kapslar i varje blisterkarta.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30×1, 50×1, 60×1 och 100×1 hårda depotkapslar i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V
Swensveg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1244/001
EU/1/17/1244/002
EU/1/17/1244/003
EU/1/17/1244/004

EU/1/17/1244/005
EU/1/17/1244/006
EU/1/17/1244/007
EU/1/17/1244/008
EU/1/17/1244/009
EU/1/17/1244/010
EU/1/17/1244/011
EU/1/17/1244/012
EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014
EU/1/17/1244/015
EU/1/17/1244/016
EU/1/17/1244/017
EU/1/17/1244/018
EU/1/17/1244/019
EU/1/17/1244/020
EU/1/17/1244/021
EU/1/17/1244/022
EU/1/17/1244/023
EU/1/17/1244/024
EU/1/17/1244/025
EU/1/17/1244/026

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov
747 70
Tjeckien

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Spanien

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Ut 13
4042 Debrecen
Ungern

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar
Tacforius 1 mg hårda depotkapslar
Tacforius 3 mg hårda depotkapslar
Tacforius 5 mg hårda depotkapslar
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

0,5 mg, 1 mg, 3 mg
Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

5 mg
Innehåller laktos och nykockin (E 124). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar
30×1 hårda depotkapslar
50 hårda depotkapslar
50×1 hårda depotkapslar
60 hårda depotkapslar
60×1 hårda depotkapslar
100 hårda depotkapslar
100×1 hårda depotkapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång dagligen.
Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumpåsen och före utgångsdatum.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1244/001 30 kapslar
EU/1/17/1244/002 30×1 kapslar
EU/1/17/1244/003 50 kapslar
EU/1/17/1244/004 50×1 kapslar
EU/1/17/1244/005 100 kapslar
EU/1/17/1244/006 100×1 kapslar
EU/1/17/1244/007 30 kapslar
EU/1/17/1244/008 30×1 kapslar
EU/1/17/1244/009 50 kapslar
EU/1/17/1244/010 50×1 kapslar
EU/1/17/1244/011 60 kapslar
EU/1/17/1244/012 60×1 kapslar
EU/1/17/1244/013 100 kapslar
EU/1/17/1244/014 100×1 kapslar
EU/1/17/1244/015 30 kapslar
EU/1/17/1244/016 30×1 kapslar
EU/1/17/1244/017 50 kapslar
EU/1/17/1244/018 50×1 kapslar
EU/1/17/1244/019 100 kapslar
EU/1/17/1244/020 100×1 kapslar
EU/1/17/1244/021 30 kapslar
EU/1/17/1244/022 30×1 kapslar
EU/1/17/1244/023 50 kapslar
EU/1/17/1244/024 50×1 kapslar
EU/1/17/1244/025 100 kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tacforius 0,5 mg
Tacforius 1 mg
Tacforius 3 mg
Tacforius 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 0,5 mg depotkapslar
Tacforius 1 mg depotkapslar
Tacforius 3 mg depotkapslar
Tacforius 5 mg depotkapslar
takrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS BLISTER ELLER STRIPS

ALUMINIUMPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 0,5 mg depotkapslar
Tacforius 1 mg depotkapslar
Tacforius 3 mg depotkapslar
Tacforius 5 mg depotkapslar
takrolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumpåsen och före utgångsdatum.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

En gång dagligen.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar
Tacforius 1 mg hårda depotkapslar
Tacforius 3 mg hårda depotkapslar
Tacforius 5 mg hårda depotkapslar
takrolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tacforius är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tacforius
3. Hur du tar Tacforius
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tacforius ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tacforius är och vad det används för

Tacforius innehåller den aktiva substansen takrolimus. Det är ett immunsuppressivt läkemedel. Efter en organtransplantation (lever, njure) försöker kroppens immunförsvar att stöta bort det nya organet. Tacforius används för att kontrollera immunförsvaret i din kropp, för att den ska acceptera det transplanterade organet.

Du kan också ges Tacforius mot en pågående avstöttningsreaktion mot din transplanterade lever, njure, ditt hjärta eller annat organ, när annan behandling som du fått inte kunnat kontrollera immunförsvaret efter din transplantation.

Tacforius används till vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tacforius

Ta inte Tacforius

- om du är allergisk mot takrolimus eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot sirolimus eller mot något makrolidantibiotikum (t.ex. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Varningar och försiktighet

Takrolimus kapslar med omedelbar frisättning (t.ex. Tacni) och Tacforius depotkapslar innehåller båda den aktiva substansen takrolimus. Tacforius depotkapslar tas dock en gång dagligen, medan takrolimus kapslar med omedelbar frisättning tas två gånger dagligen. Detta beror på att Tacforius depotkapslar har fördröjd frisättning (långsammare frisättning under längre tid) av takrolimus. Tacforius depotkapslar och takrolimus kapslar med omedelbar frisättning är inte utbytbara.

Tala om för din läkare om något av följande gäller dig:

- om du tar några läkemedel som omnämns nedan under rubriken ”Andra läkemedel och Tacforius”.
- om du har eller har haft leverproblem
- om du har diarré som varar mer än en dag
- om du får stark smärta i buken, eventuellt åtföljt av andra symptom, såsom frossa, feber, illamående eller kräkning
- om du har en förändring av hjärtrytmen, s.k ”QT-förlängning”.

Din läkare kan behöva justera dosen av Tacforius.

Du bör ha regelbunden kontakt med din läkare, som emellanåt kan behöva göra tester av blod, urin, hjärtfunktion och ögon, för att bestämma rätt dos av Tacforius.

Du bör begränsa exponeringen för sol- och UV-ljus (ultraviolett ljus) medan du tar Tacforius. Detta beror på att immunsuppressiva läkemedel kan öka risken för att få hudcancer. Använd lämplig skyddande klädsel och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Barn och ungdomar

Tacforius rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Tacforius

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel.

Samtidig behandling med Tacforius och ciklosporin (ett annat läkemedel som används för att motverka avstötning av transplanterade organ) rekommenderas inte.

Blodkoncentrationerna av Tacforius kan påverkas av andra läkemedel som du tar och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av att du tar Tacforius, vilket gör att doseringen av Tacforius kan behöva avbrytas, ökas eller minskas. Du bör speciellt tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit läkemedel såsom:

- läkemedel mot svampinfektioner och antibiotika, speciellt så kallade makrolidantibiotika som används för att behandla infektioner, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och rifampicin
- hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), som används för att behandla hiv-infektion
- HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir), som används för att behandla hepatit C-infektion
- läkemedel mot magsår och sura uppstötningar (t.ex. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- läkemedel mot illamående och kräkningar (t.ex. metoklopramid)
- cisaprid eller magnesium-aluminiumhydroxid, som används för att behandla halsbränna
- p-piller eller andra hormonbehandlingar som innehåller etinylöstradiol, hormonbehandlingar med danazol
- läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem och verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), läkemedel som används för att behandla arytmier (ojämna hjärtslag)
- läkemedel som kallas ”statiner”, som används för att behandla förhöjt kolesterol och triglycerider (blodfetter)
- fenytoin och fenobarbital som används för att behandla epilepsi
- kortikosteroiderna prednisolon och metylprednisolon, som används för att behandla inflammationer och dämpa immunförsvaret (t.ex. vid avstötning av det transplanterade organet)
- nefazodon som används för att behandla depression
- (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Tala om för din läkare om du tar eller behöver ta ibuprofen (medel mot feber, inflammation och smärta), amfotericin B (medel mot bakterieinfektioner) eller medel mot virusinfektioner (t.ex. aciklovir). Dessa kan förvärra njurproblem eller problem i nervsystemet när de tas tillsammans med Tacforius.

Din läkare måste också veta om du tar kaliumtillskott eller vissa urindrivande medel, som används vid hjärtsvikt, högt blodtryck och njursjukdomar (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton), vissa medel som används mot feber, inflammation och smärta (så kallade NSAID-preparat, t.ex. ibuprofen), blodförtunnande medel eller oral medicinering för behandling av diabetes medan du tar Tacforius.

Om du behöver vaccineras så ska du tala om detta för din läkare i förväg.

Tacforius med mat och dryck

Undvik grapefrukt (även som grapefruktjuice) när du behandlas med Tacforius, eftersom det kan påverka läkemedlets blodnivåer.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Tacforius utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma medan du tar Tacforius.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller sömning, eller har problem att se klart efter att du tagit Tacforius. Dessa effekter är vanligare om du även dricker alkohol.

Tacforius innehåller laktos

Tacforius innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Tacforius 5 mg kapslar innehåller nykockin

Tacforius 5 mg kapslar innehåller nykockin. Detta kan orsaka allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Tacforius

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Detta läkemedel ska bara förskrivas till dig av läkare med erfarenhet av behandling av transplanterade patienter.

Försäkra dig om att du får samma takrolimusläkemedel varje gång du hämtar ut ditt recept, såvida inte din transplantationsläkare har beslutat att du ska byta till ett annat takrolimusläkemedel. Det här läkemedlet ska tas en gång dagligen. Om utseendet på läkemedlet inte är detsamma som vanligt, eller om doseringsanvisningen har ändrats, tala med läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt för att försäkra dig om att du har fått rätt läkemedel.

Startdosen för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ bestäms av din läkare och beräknas efter din kroppsvikt. Startdoserna direkt efter transplantationen är normalt inom intervallet

0,10-0,30 mg per kg kroppsvikt per dygn

beroende på vilket organ som transplanterats. Vid behandling av avstötning kan samma dosering användas.

Dosen är beroende av ditt allmäntillstånd och på vilket/vilka andra immunsuppressiva läkemedel som du får.

Efter att du har påbörjat behandlingen med Tacforius kommer din läkare att ta blodprover ofta för att komma fram till rätt dos. Sedan krävs det regelbundna blodprover som din läkare tar för att fastställa den rätta dosen och för att från tid till annan justera dosen. Dosen för Tacforius minskas vanligen av läkaren när ditt tillstånd har stabiliserats. Din läkare kommer att tala om för dig exakt hur många kapslar som du ska ta.

Du kommer att behöva ta Tacforius varje dag så länge som du behöver immunsuppression för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ. Du bör vara i regelbunden kontakt med din läkare.

Tacforius tas via munnen en gång dagligen på morgonen. Ta Tacforius på fastande mage eller 2 till 3 timmar efter en måltid. Vänta minst 1 timme till nästa måltid. Ta kapslarna omedelbart efter att du tagit ut dem ur blistret. Kapslarna ska sväljas **hela** tillsammans med ett glas vatten. Svälj inte torkmedlet som ligger i aluminiumpåsen.

Om du har tagit för stor mängd av Tacforius

Om du av misstag har tagit för stor mängd Tacforius, kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning omedelbart

Om du har glömt att ta Tacforius

Om du har glömt att ta dina Tacforius-kapslar på morgonen, ta dem så snart som möjligt samma dag. Ta inte dubbel dos nästa morgon.

Om du slutar att ta Tacforius

Att avsluta behandlingen med Tacforius kan öka risken för avstötning av ditt transplanterade organ. Sluta inte med din behandling så länge din läkare inte säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Tacforius orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tacforius försvagar kroppens försvarsmekanismer (immunförsvaret), vilket gör att kroppens förmåga att bekämpa infektioner blir sämre. När du tar Tacforius kan du därför få fler infektioner än vanligt.

Allvarliga biverkningar har rapporterats, inklusive allergiska och anafylaktiska reaktioner. Godartade och elakartade tumörer har rapporterats vid behandling med Tacforius.

Fall av ren erythrocytopeni (mycket allvarlig minskning av antalet röda blodkroppar), agranulocytos (allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar) och hemolytisk anemi (minskat antal röda blodkroppar på grund av ökad nedbrytning) har rapporterats.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Ökat blodsocker, diabetes mellitus, ökat kalium i blodet
- Sömnsvårigheter
- Darrningar, huvudvärk
- Ökat blodtryck
- Onormala leverfunktionsprover
- Diarré, illamående
- Njurproblem

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Minskat antal blodkroppar (blodplättar, röda eller vita blodkroppar), ökat antal vita blodkroppar, förändrat antal röda blodkroppar (sett i blodprover)

- Minskat magnesium, fosfat, kalium, kalcium eller natrium i blodet, ökad vattenhalt i kroppen, ökad mängd urinsyra eller fetter i blodet, minskad aptit, ökad syrahalt i blodet, andra förändringar i blodsalter (sett i blodprover)
- Oro, förvirring och svårigheter att orientera sig, depression, humörändringar, mardrömmar, hallucinationer, mentala sjukdomar
- Kramper, medvetandestörningar, myrkrypningar eller domningar (ibland smärtsamma) i händer och fötter, yrsel, minskad skrivförmåga, nervsjukdomar
- Dimsyn, ökad ljuskänslighet, ögonsjukdomar
- Öronringningar
- Minskat blodflöde i hjärtats kärl, snabbare hjärtslag
- Blödning, delvis eller fullständig blockering av blodkärl, minskat blodtryck
- Andfåddhet, förändringar i lungorna, vätskeansamling runt lungan, inflammation i svalget, hosta, influensaliknande symtom
- Magproblem, såsom inflammation eller sår som orsakar buksmärtor eller diarré, blödning i magsäcken eller inflammation eller sår i munnen, vätskeansamling i buken, kräkningar, buksmärtor, matsmältningsproblem, förstoppning, väderspänningar, gasbildning, lös avföring
- Gallgångsbesvär, guldfärgning i huden på grund av leverproblem, skador i levervävnad och leverinflammation
- Klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning
- Ont i lederna, armarna, benen eller ryggen, muskelryckningar
- Otillräcklig funktion hos njurarna, minskad urinproduktion, försämrad eller smärtsam urinering
- Allmän svaghet, feber, vätskeansamling i kroppen, smärta och obehag, ökning av alkaliska fosfater i blodet, viktuppgång, känsla av störd temperaturuppfattning
- Otillräcklig funktion hos det transplanterade organet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Förändringar i blodets levringsförmåga, minskat antal av alla sorters blodkroppar (sett i blodprover)
- Uttorkning, oförmåga att urinera
- Onormala blodprovresultat: minskat protein eller socker, ökat fosfat, ökning av enzymet laktatdehydrogenas
- Koma, hjärnblödning, stroke, förlamning, hjärnsjukdom, tal- och språksvårigheter, minnesproblem
- Grumling i ögats lins, försämrad hörsel
- Oregelbundna hjärtslag, hjärtstillestånd, minskad kraft hos hjärtat, sjukdom i hjärtmuskeln, förstoring av hjärtmuskeln, kraftigare hjärtslag, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls
- Blodpropp i en ven i ben eller arm, chock
- Andningssvårigheter, luftvägssjukdom, astma
- Hinder i tarmpassagen, ökad blodnivå av enzymet amylas, uppstötningar av innehåll från magsäcken till halsen, förlångsammad tömning av magsäcken
- Hudinflammation, brännande känsla i solen
- Ledsjukdomar
- Smärtsamma menstruationer och onormala menstruationsblödningar
- Nedsatt funktion i flera organ, influensaliknande symtom, ökad känslighet för värme och kyla, tryck över bröstet, nervositet eller onormal känsla, viktnedgång

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Små hudblödningar på grund av levrat blod
- Ökad muskelstelhet
- Blindhet, dövhet
- Ansamling av vätska runt hjärtat
- Akuta andningssvårigheter
- Cystbildning i bukspottkörteln
- Problem med blodflödet i levern
- Allvarig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, ökad behåring
- Törst, fall, känsla av tryck över bröstet, minskad rörelseförmåga, sår

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- Muskelsvaghet
- Onormalt ekokardiogram (EKG)
- Leversvikt
- Smärtsam urinering med blod i urinen
- Ökad mängd fettvävnad

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tacforius ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Använd alla kapslarna inom 1 år efter öppnande av aluminiumpåsen.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är takrolimus
En kapsel Tacforius 0,5 mg innehåller 0,5 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel Tacforius 1 mg innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel Tacforius 3 mg innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).
En kapsel Tacforius 5 mg innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

Övriga innehållsämnen är:

Kapselinnehåll: hypromellos 2910, etylcellulosa, laktos, magnesiumstearat.

Tacforius 0,5 mg, 1 mg och 3 mg hårda depotkapslar

Kapselhölje: röd järnoxid (E 172), gul järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), gelatin

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

Kapselhölje: röd järnoxid (E 172), gul järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), nykockin (E 124), gelatin

Tryckfärg: schellack, propylenglykol, svart järnoxid (E 172), kaliumhydroxid

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med "TR" på det ljusgula kapsellocket och "0,5 mg" på den ljusst orangefärgade underdelen av kapseln.

Tacforius 0,5 mg tillhandahålls i blister eller perforerade endosblister med 10 kapslar i en skyddande aluminiumpåse, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50 och 100 depotkapslar finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30×1, 50×1 och 100×1 depotkapslar finns tillgängliga i perforerade endosblister.

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med "TR" på det vita kapsellocket och "1 mg" på den ljusst orangefärgade underdelen av kapseln.

Tacforius 1 mg tillhandahålls i blister eller perforerade endosblister med 10 kapslar i en skyddande aluminiumpåse, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50, 60 och 100 hårda depotkapslar

finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30×1, 50×1, 60×1 och 100×1 hårda depotkapslar
finns tillgängliga i perforerade endosblister.

Tacforius 3 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med ”TR” på det ljusst
orangevärgade kapsellocket och ”3 mg” på den ljusst orangevärgade underdelen av kapseln.
Tacforius 3 mg tillhandahålls i blister eller perforerade endosblister med 10 kapslar i en skyddande
aluminiumpåse, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50 och 100 hårda depotkapslar
finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30×1, 50×1 och 100×1 hårda depotkapslar finns
tillgängliga i perforerade endosblister.

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar är hårda gelatinkapslar märkta med ”TR” på det gråaktigt röda
kapsellocket och ”5 mg” på den ljusst orangevärgade underdelen av kapseln.
Tacforius 5 mg tillhandahålls i blister eller perforerade endosblister med 10 kapslar i en skyddande
aluminiumpåse, som innehåller torkmedel. Förpackningar med 30, 50 och 100 hårda depotkapslar
finns tillgängliga i blister och förpackningar med 30×1, 50×1 och 100×1 hårda depotkapslar finns
tillgängliga i perforerade endosblister.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensveg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroatien

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
74770
Tjeckien

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.
Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Spanien

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungern

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A. /AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD
Tel: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 02

Eesti

Teva Eesti esindus
UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel.: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Tél: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: (+36) 1 288 6400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)51 321 740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +(47) 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel:+351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +(44) 1977628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>