

**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 och 0,0154 mg nykockin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård depotkapsel (depotkapsel).

### Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med ”TR” på det ljusgula kapsellocket och ”0,5 mg” på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln.

### Tacforius 1 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med ”TR” på det vita kapsellocket och ”1 mg” på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln.

### Tacforius 3 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "TR" på det ljusst orangefärgade kapsellocket och "3 mg" på den ljusst orangefärgade underdelen av kapseln.

#### Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

Gelatinkapslar märkta med "TR" på det gråaktigt röda kapsellocket och "5 mg" på den ljusst orangefärgade 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.

Byte mellan olika orala beredningar av takrolimus skall inte göras utan klinisk övervakning. Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan olika orala takrolimusberedningar med olika frisättningsegenskaper 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 iaktas 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 hjärtrtransplantation*

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 takrolimus kapslar 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 nefrotiskt 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.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Tacforius för barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Begränsade data finns tillgängliga men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### Administreringsätt

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 den aktiva substansen 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.

#### Substanter med potential för interaktion

Hämmare eller inducerare av CYP3A4 ska endast administreras samtidigt med takrolimus efter samråd med transplantationsspecialist på grund av risken för läkemedelsinteraktioner som kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning eller toxicitet (se avsnitt 4.5).

##### *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare kan öka takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan leda till allvarliga biverkningar, inklusive nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (till exempel ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin, klaritromycin eller josamycin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan justeras för att bibehålla en likvärdig takrolimusexponering. Njurfunktion, EKG inklusive QT-intervall och patientens kliniska tillstånd ska också övervakas noga. Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-hämmare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till subterapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

##### *CYP3A4-inducerare*

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket potentiellt kan öka risken för transplantatavstötning. Det rekommenderas att samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin) med takrolimus ska undvikas. Om det inte kan undvikas ska koncentrationen av takrolimus i blod kontrolleras med täta intervall från och med de första dagarna av den samtidiga administreringen, under övervakning av transplantationsspecialist, så att takrolimusdosen vid behov kan justeras för att bibehålla likvärdig takrolimusexponering. Transplantatets funktion ska också övervakas noga (se avsnitt 4.5).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till supratherapeutiska koncentrationer av takrolimus i blodet, och därför krävs noggrann övervakning av transplantationsspecialist.

##### *P-glykoprotein*

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av takrolimus med läkemedel som hämmar P-glykoprotein eftersom ökade takrolimusnivåer kan förekomma. Koncentrationerna av takrolimus i helblod och patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. En justering av takrolimusdosen kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

##### *Växtbaserade produkter*

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).

### *Övriga interaktioner*

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 neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt 4.5).

### Vaccination

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

### Nefrotoxicitet

Takrolimus kan resultera i nedsatt njurfunktion hos patienter som genomgått transplantation. Akut nedsatt njurfunktion utan aktiv intervention kan utvecklas till kroniskt nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant eftersom takrolimusdosen kan behöva minskas. Risken för nefrotoxicitet kan öka när takrolimus administreras samtidigt med läkemedel som förknippas med nefrotoxicitet (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. När samtidig administrering inte kan undvikas ska dalvärdena för takrolimus i blodet och njurfunktionen övervakas noggrant och dosminskning ska övervägas om nefrotoxicitet uppstår.

### Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Då gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd, bör lämpliga behandlingar övervägas omedelbart efter att misstänkta symtom eller tecken uppstår.

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 takrolimus 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. CMV-infektion, 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 inklusive transplantatavstötning 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.

### Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

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

### Ögonsjukdom

Ögonsjukdom, i vissa fall progredierande till synförlust, har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. I vissa fall har tillbakagång rapporterats efter byte till annan immunsuppression. Patienten skall uppmanas att rapportera förändringar i synskärpa eller färgseende, vid dimsyn eller synfältsdefekt, och i sådana fall rekommenderas en snabb utvärdering med remiss till en ögonläkare vid behov.

### Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) och trombotisk trombocytopen purpura (TTP))

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer,

nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura).

### Ren erythrocyt aplasi

Fall av ren erythrocyt aplasi (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

- *Laktos*  
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.
- *Nykockin*  
Detta kan ge allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Metaboliska interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av läkemedel eller växtbaserade läkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus. På samma sätt kan utsättande av sådana läkemedel eller växtbaserade läkemedel påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus, och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet.

Farmakokinetiska studier tyder på att ökningen av takrolimuskoncentrationen i blodet vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare framförallt beror på en ökning av den orala biotillgängligheten för takrolimus på grund av hämmad gastrointestinal metabolism. Effekten på hepatisk clearance är mindre uttalad.

Såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, bör alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt, och takrolimusdoseringen bör vid behov justeras eller avbrytas för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4). På samma sätt ska patienter övervakas noga när takrolimus används samtidigt med flera substanser som påverkar CYP3A4 eftersom effekterna på exponeringen för takrolimus kan förstärkas eller motverkas.

Läkemedel som interagerar med takrolimus listas i tabellen nedan. Listan över läkemedelsinteraktioner är inte avsedd att vara uttömmande eller fullständig, och därför ska produktinformationen för respektive läkemedel som administreras samtidigt med takrolimus kontrolleras med avseende på metabolismväg, interaktionsvägar, möjliga risker och särskilda åtgärder som ska vidtas vid samtidig administrering.

Läkemedel som interagerar med takrolimus

| Läkemedlets/substansens klass eller namn  | Läkemedelsinteraktion  | Rekommendationer avseende samtidig administrering   |
|---|--|---|
| Grapefrukt eller grapefruktjuice  | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4].  | Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice   |
| Ciklosporin   | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.  | Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas [se avsnitt 4.4].  |
| Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyreshämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet   | Kan förstärka de nefrotoxiska eller neurotoxiska effekterna hos takrolimus.  | Samtidig användning av takrolimus med läkemedel som har kända nefrotoxiska effekter ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska njurfunktionen och andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.  |
| Starka CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats. | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning [se avsnitt 4.4]<br>Snabba och kraftiga ökning av takrolimusnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1–3 dagar efter samtidig administrering, trots en omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponeringen kan öka > 5-faldigt. När kombinationer med ritonavir administreras samtidigt kan takrolimusexponeringen öka > 50-faldigt. En sänkning av takrolimusdosen kan vara nödvändig för nästan samtliga patienter och det kan även vara nödvändigt att sätta ut takrolimus tillfälligt.<br>Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den samtidiga administreringen är avslutad. | Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn   | Läkemedelsinteraktion   | Rekommendationer avseende samtidig administrering  |
|--|---|--|
|  |   | beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.  |
| Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av Schisandra sphenanthera | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4]. En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.  | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.  |
| In vitro har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen   | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt 4.4].   | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.  |
| Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (Hypericum perforatum)  | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4]. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1–2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1–2 veckor efter att behandlingen avslutats. | Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusdos ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn  | Läkemedelsinteraktion   | Rekommendationer avseende samtidig administrering  |
|---|---|--|
|   |   | utsättning av CYP3A4-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimusdosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.  |
| Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4].   | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.  |
| Kasprofungin  | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning. Interaktionens bakomliggande mekanism har inte bekräftats.   | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka transplantatets funktion noggrant.  |
| Cannabidiol (P-gp-hämmare)  | Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus. | Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4). |
| Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex.: NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika                 | Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.  | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2].  |
| Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid  | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).  | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.  |
| Underhållsdoser med kortikosteroider  | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning [se avsnitt 4.4].   | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt 4.2]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.  |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn      | Läkemedelsinteraktion   | Rekommendationer avseende samtidig administrering   |
|---|---|---|
| Höga doser prednisolon eller metylprednisolon | Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.  | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.  |
| Direktverkande antiviraler (DAA)              | Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå.<br>Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet. | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet. |

Samtidig administrering av takrolimus och mTOR-hämmare (mammalian target of rapamycin) (t.ex. sirolimus, everolimus) kan öka risken för trombotisk mikroangiopati (inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom och trombotisk trombocytopen purpura) (se avsnitt 4.4).

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas när takrolimus administreras tillsammans med andra substanser som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol, eftersom trimetoprim verkar som ett kaliumsparande diuretikum såsom amilorid. Noggrann övervakning av serumkalium rekommenderas.

#### 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.

Mykofenolsyra. Försiktighet skall iaktas vid byte av kombinationsbehandling från ciklosporin, som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra, till takrolimus, som saknar denna effekt, eftersom detta kan leda till förändringar av mykofenolsyraexponering. Aktiv substans som påverkar det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra kan potentiellt sänka plasmanivåerna och även effekten av mykofenolsyra. Terapeutisk läkemedelsövervakning av mykofenolsyra kan vara lämplig vid byte från ciklosporin till takrolimus eller *vice versa*.

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 förlossning (< 37 veckor) (incidensen var 66 av 123 födslar, 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.

CMV-infektion, 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 (inklusive cystor och polyper)*

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, trombotisk mikroangiopati |
| Sällsynta:           | trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi   |
| Ingen känd frekvens: | ren erythrocytplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni   |

### *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:             | rubbningar i nervsystemet, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga |
| Mindre vanliga:      | encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelser, förlamning och pares, amnesi               |
| Sällsynta:           | hypertoni  |
| Mycket sällsynta:    | myasteni   |
| Ingen känd frekvens: | posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)  |

### *Ögon*

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| Vanliga: | ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi |
|----------|---------------------------------|



Mindre vanliga: katarakt  
Sällsynta: blindhet  
Ingen känd frekvens: optisk neuropati

#### *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, hjärtklappning  
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: pseudocyster 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, muskelpasmer, smärta i extremitet  
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:  | influenسالiknande 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:   | ökad 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).

#### Beskrivning av speciella biverkningar

Smärta i extremiteter har beskrivits i ett antal publicerade rapporter som en del av Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). Detta visar sig vanligtvis som en bilateral och symmetrisk, svår, uppåtstigande smärta i nedre extremiteterna. Tillståndet kan vara associerat med supra-terapeutiska nivåer av takrolimus och kan förbättras av minskad takrolimusdos. I vissa publicerade fall var det nödvändigt att byta till annan immunosuppression.

#### 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 understödjande 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 intoxication 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  $\gamma$ -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 takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning, (N = 234). Skillnaden mellan behandlingarna (takrolimus depotkapslar – takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 25 patienter (14 kvinnor, 11 män) och i gruppen som fick takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning dog 24 patienter (5 kvinnor, 19 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 85,3 % för takrolimus depotkapslar och 85,6 % för takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning.

##### Njurtransplantation

Effekt och säkerhet för takrolimus depotkapslar och takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning (N = 336). Skillnaden mellan behandlingarna (takrolimus depotkapslar – takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i gruppen som fick med takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning dog 8 patienter (3 kvinnor, 5 män). Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 91,5 % för takrolimus depotkapslar och 92,8 % för takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning.

Effekt och säkerhet för takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar 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 % (takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning -ciklosporin) (95,2 % konfidensintervall [-8,9 %, 5,2 %]) för takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning mot ciklosporin. Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 98,6 % för takrolimus depotkapslar, 95,7 % för takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning och 97,6 % för ciklosporin. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 3 patienter (alla män), i gruppen som fick takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning och 95,7 % för ciklosporin.

#### Klinisk effekt och säkerhet för takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning givet två gånger dagligen vid primära organtransplantationer

I prospektiva studier har orala takrolimus-kapslar 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 takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus-kapslar med omedelbar frisättning använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärtransplantation. Effektergebnaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

#### *Lungtransplantation*

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie med orala takrolimus-kapslar 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, broncholit obliterans-syndrom (2,86 % jämfört med 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporin-gruppen.

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 ciklosporin-gruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstötningensfrekvensen per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimus- (0,85 episoder) än i ciklosporin-gruppen (1,09 episoder). Obliterativ bronkiolit utvecklades hos 21,7 % av patienterna i takrolimus-gruppen jämfört med 38,0 % av patienterna i ciklosporin-gruppen (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 eftersträvarde 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 lungtransplantationen (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 bronchiolitis obliterans-syndrom med takrolimus.

### *Pankreastransplantation*

I en multicenterstudie med orala takrolimus-kapslar 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 eftersträvarde 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 takrolimus-kapslar 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 eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplantat 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 inte 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  $\alpha$ -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 (CYP3A4) och cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). 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 hjärttransplantationspatienter 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 <sup>14</sup>C-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

## Kapselhölje

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

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

*Tacforius 5 mg hårda depotkapslar*

Röd järnoxid (E 172)

Gul järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Svart järnoxid (E 172)

Nyckockin (E 124)

Gelatin

## Tryckbläck

Shellack

Propylenglykol

Svart järnoxid (E 172)

Kaliumhydroxid

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Takrolimus är inte kompatibelt 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/1 mg hårda depotkapslar

2 år

Tacforius 3 mg/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.

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

Förpackningsstorlekar: 30, 50 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerade endosblister.

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60 och 100 hårda depotkapslar i blister eller 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 hårda depotkapslar i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

På grund av de immunsupprimerande effekterna hos takrolimus ska inhalation eller direktkontakt med hud eller slemhinnor med pulvret i kapslarna undvikas. Vid sådan kontakt ska huden spolas av och ögon sköljas.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V  
Swensveg 5  
2031GA Haarlem  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Tacforius 0.5 mg hårda depotkapslar

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

### Tacforius 1 mg hårda depotkapslar

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

### Tacforius 3 mg hårda depotkapslar

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

### Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

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: 8 december 2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 5 augusti 2022

**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.  
ul. 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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **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  
takrolimus

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

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar  
30x1 hårda depotkapslar  
50 hårda depotkapslar  
50x1 hårda depotkapslar  
100 hårda depotkapslar  
100x1 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 30x1 kapslar  
EU/1/17/1244/003 50 kapslar  
EU/1/17/1244/004 50x1 kapslar  
EU/1/17/1244/005 100 kapslar  
EU/1/17/1244/006 100x1 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tacforius 0,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – 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  
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  
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.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar  
takrolimus

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

En kapsel innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar  
30x1 hårda depotkapslar  
50 hårda depotkapslar  
50x1 hårda depotkapslar  
60 hårda depotkapslar  
60x1 hårda depotkapslar  
100 hårda depotkapslar  
100x1 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/1/17/1244/007 30 kapslar  
EU/1/17/1244/008 30x1 kapslar  
EU/1/17/1244/009 50 kapslar  
EU/1/17/1244/010 50x1 kapslar  
EU/1/17/1244/011 60 kapslar  
EU/1/17/1244/012 60x1 kapslar  
EU/1/17/1244/013 100 kapslar  
EU/1/17/1244/014 100x1 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tacforius 1 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tacforius 1 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 1 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.



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 3 mg hårda depotkapslar  
takrolimus

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

En kapsel innehåller 3 mg takrolimus (som monohydrat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar  
30x1 hårda depotkapslar  
50 hårda depotkapslar  
50x1 hårda depotkapslar  
100 hårda depotkapslar  
100x1 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/1/17/1244/015 30 kapslar  
EU/1/17/1244/016 30x1 kapslar  
EU/1/17/1244/017 50 kapslar  
EU/1/17/1244/018 50x1 kapslar  
EU/1/17/1244/019 100 kapslar  
EU/1/17/1244/020 100x1 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tacforius 3 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tacforius 3 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 3 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.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar  
takrolimus

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

En kapsel innehåller 5 mg takrolimus (som monohydrat).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och nyckockin. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda depotkapslar  
30x1 hårda depotkapslar  
50 hårda depotkapslar  
50x1 hårda depotkapslar  
100 hårda depotkapslar  
100x1 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/1/17/1244/021 30 kapslar  
EU/1/17/1244/022 30x1 kapslar  
EU/1/17/1244/023 50 kapslar  
EU/1/17/1244/024 50x1 kapslar  
EU/1/17/1244/025 100 kapslar  
EU/1/17/1244/026 100x1 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tacforius 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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 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 avstötningsreaktion 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 med läkare eller apotekspersonal innan du tar Tacforius:

- 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”
- om du har eller har haft skada i de minsta blodkärlen som kallas trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom. Tala om för din läkare om du får feber, blåmärken under huden (som kan se ut som röda prickar), oförklarlig trötthet, förvirring, gulfärgning av hud eller ögon, minskad urinproduktion, synförlust och epileptiska krampanfall (se avsnitt 4). När takrolimus tas tillsammans med sirolimus eller everolimus kan risken för att utveckla dessa symptom öka.

Undvik att ta växtbaserade läkemedel, t.ex. johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter eftersom detta kan påverka effektiviteten hos Tacforius och vilken dos du behöver ta. Om du är tveksam ska du rådgöra med din läkare innan du tar några växtbaserade läkemedel eller produkter.

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.

Försiktighetsåtgärder vid hantering:

Direktkontakt med någon del av kroppen, till exempel hud eller ögon, eller inandning av pulvret i kapslarna ska undvikas. Vid sådan kontakt ska hud och ögon sköljas.

### **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, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

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

**Om du behöver besöka en annan läkare än din transplantationsspecialist ska du tala om för läkaren att du tar takrolimus. Läkaren kan behöva rådgöra med din transplantationsspecialist om du ska använda ett annat läkemedel som kan öka eller minska takrolimuskoncentrationen i blodet.**

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.

Hos vissa patienter har takrolimuskoncentrationerna i blodet ökat när de tagit andra läkemedel samtidigt. Detta kan leda till allvarliga biverkningar, till exempel problem med njurarna och nervsystemet samt rubbningar i hjärtrytmen (se avsnitt 4).

Påverkan på koncentrationerna av Tacforius i blodet kan uppstå mycket snabbt efter att ett annat läkemedel börjat användas. Därför kan fortlöpande upprepad kontroll av koncentrationen av Tacforius

i blodet behövas under de första dagarna efter att du börjat ta ett annat läkemedel och med täta intervall så länge behandlingen med det andra läkemedlet pågår. Vissa andra läkemedel kan minska takrolimuskoncentrationen i blodet, vilket kan öka risken för transplantatavstötning. 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, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromycin, erytromycin, klaritromycin, josamycin, azitromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid och flukloxacillin
- letermovir, som används för att förhindra sjukdomar orsakade av CMV (cytomegalovirus hos människa)
- hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), boosterläkemedlet kobicistat och kombinationstabletter, eller icke-nukleosida omvända transkriptashämmare mot HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin) som används för att behandla hiv-infektion
- HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir, kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir), som används för att behandla hepatit C-infektion
- nilotinib och imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid eller mitotan (som används för att behandla vissa cancerformer)
- mykofenolsyra, som används för att dämpa immunförsvaret för att förhindra avstötning av det transplanterade organet
- 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)
- karbamazepin, fenytoin och fenobarbital som används för att behandla epilepsi
- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall)
- metamizol, som används för att behandla smärta och feber
- 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 som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Tala om för din läkare om du får behandling mot hepatit C. Läkemedelsbehandling mot hepatit C kan påverka leverfunktionen och därmed takrolimuskoncentrationen i blodet. Takrolimuskoncentrationen i blodet kan minska eller öka beroende på vilka läkemedel som ordinerats mot hepatit C. Läkaren kan behöva kontrollera takrolimuskoncentrationerna i blodet noggrant och justera Tacforius-dosen efter att du börjar behandlas för hepatit C.

Tala om för din läkare om du tar eller behöver ta ibuprofen (medel mot feber, inflammation och smärta), antibiotika (trimetoprim/sulfametoxazol, trimoxazol, vankomycin eller aminoglykosidantibiotika som gentamicin), amfotericin B (medel mot svampinfektioner) eller medel mot virusinfektioner (t.ex. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Dessa kan förvärra njurproblem eller problem i nervsystemet när de tas tillsammans med Tacforius.

Tala om för din läkare om du tar sirolimus eller everolimus. När takrolimus tas tillsammans med sirolimus eller everolimus kan risken för att utveckla trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom öka (se avsnitt 4).

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), eller

trimetoprim- eller trimetoprim/sulfametoxazol-antibiotikum som kan öka kaliumnivåerna i ditt blod, vissa läkemedel 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.

Tacrolimus 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**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

#### **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 minskar 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 många kapslar, 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 detta läkemedel 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. Vissa infektioner kan vara allvarliga eller livshotande och kan inkludera infektioner som orsakas av bakterier, virus, svamp, parasiter eller andra infektioner.

Kontakta omedelbart läkare om du får tecken på infektion, såsom:

- Feber, hosta, halsont, känner dig svag eller mår allmänt dåligt
- Minnesförlust, problem att tänka, svårigheter att gå eller synförlust – detta kan bero på en mycket sällsynt, allvarlig infektion i hjärnan, som kan vara livshotande (progressiv multifokal leukoencefalopati, eller PML)

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

**Kontakta omedelbart läkare ifall du har eller misstänker att du har någon av följande allvarliga biverkningar:**

**Allvarliga vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Gastrointestinal perforation: kraftiga buksmärter eventuellt tillsammans med andra symtom, som frossa, feber, illamående eller kräkningar.
- Otillräcklig funktion hos det transplanterade organet.
- Dimsyn.

**Allvarliga mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Trombotisk mikroangiopati (skada i de minsta blodkärlen) inklusive hemolytiskt uremiskt syndrom, ett tillstånd med följande symtom: låg eller ingen urinproduktion (akut njursvikt), extrem trötthet, guldfärgning av hud eller ögon (gulst) och onormala blåmärken eller blödning och tecken på infektion.

**Allvarliga sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Trombotisk trombocytopen purpura: ett tillstånd som omfattar skada i de minsta blodkärlen och som kännetecknas av feber och blåmärken under huden som kan se ut som röda knappnålsstora prickar, med eller utan oförklarlig extrem trötthet, förvirring, gulfärgning av hud eller ögon (gulst), med symptom på akut njursvikt (låg eller ingen urinproduktion), synförlust och epileptiska krampanfall.
- Toxisk epidermal nekrolys: skador och blåsor på hud eller slemhinnor, röd svullen hud som kan lossna ifrån stora delar av kroppen.
- Blindhet.

**Allvarliga mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- Stevens-Johnsons syndrom: oförklarlig utbredd smärta i huden, ansiktssvullnad, allvarlig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, nässelutslag, svullen tunga, röda eller lila hudutslag som sprider sig, flagande hud.
- Torsades de pointes: förändring i hjärtfrekvensen som kan, men inte behöver, åtföljas av symptom såsom bröstsmärtor (kärlkramp), svaghet, yrsel eller illamående, hjärtklappning och andningssvårigheter.

**Allvarliga biverkningar – ingen känd frekvens** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svamp, virus och protozoer): långvarig diarré, feber och halsont.
- Godartade och elakartade tumörer har rapporterats efter behandling till följd av immunsuppressionen.
- Fall av ren erythrocytopeni (en mycket allvarlig minskning av antalet röda blodkroppar), hemolytisk anemi (minskat antal röda blodkroppar på grund av ökad nedbrytning, tillsammans med trötthet) och febril neutropeni (en minskning av de vita blodkroppar som bekämpar infektion, tillsammans med feber) har rapporterats. Det är inte känt exakt hur ofta dessa biverkningar uppstår. Du kan vara symptomfri eller uppleva symptom som trötthet, apati, onormal blekhet, andfåddhet, yrsel, huvudvärk, bröstsmärtor och kyla i händer och fötter, beroende på hur allvarligt tillståndet är.
- Fall av agranulocytos (allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar tillsammans med sår i munnen, feber och infektion(er)). Du kan vara symptomfri eller uppleva symptom som plötslig feber, stelhet och ont i halsen.
- Allergiska och anafylaktiska reaktioner med följande symptom: plötsligt kliande utslag (nässelutslag), svullnad i händer, fötter, vristar, ansikte, läppar, mun eller hals (som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas) och du kan uppleva att du är på väg att svimma.
- Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES): huvudvärk, förvirring, humörsvägningar, kramper och synstörningar. Detta kan vara tecken på en sjukdom som kallas posterioert reversibelt encefalopatisyndrom, vilket har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med takrolimus.
- Optisk neuropati (synnervspåverkan): problem med din syn såsom dimsyn, förändringar i färgseende, svårighet att se detaljer eller att ditt synfält blir begränsat.

De biverkningar som anges nedan kan också förekomma efter att du fått Tacforius och kan vara allvarliga:

**Mycket vanliga** (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** (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 mängd vätska 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, rubbningar i nervsystemet
- 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
- Inflammation eller sår som orsakar buksmärter eller diarré, blödning i magsäcken, inflammation eller sår i munnen, vätskeansamling i buken, kräkningar, buksmärter, matsmältningsproblem, förstoppning, gasbesvär, uppblåsthet, lös avföring, magproblem
- Gallgångsbesvär, guldfärgning i huden på grund av leverproblem, skador i levervävnad och leverinflammation
- Klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning
- Smärta i leder, lemmar, rygg och fötter, muskelryckningar
- Otillräcklig funktion hos njurarna, minskad urinproduktion, försämrad eller smärtsam urinering
- Allmän svaghet, feber, vätskeansamling i kroppen, smärta och obehag, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktuppgång, känsla av störd temperaturuppfattning

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

- Förändringar i blodets levringsförmåga, minskat antal av alla sorters blodkroppar (sett i blodprover)
- Uttorkning
- Minskat protein eller socker i blodet, ökat fosfat i blodet
- 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
- Oförmåga att urinera, 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, ökning av enzymet laktatdehydrogenas i blodet, viktminskning

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

- Små hudblödningar på grund av blodproppar
- Ökad muskelstelhet
- Dövhet
- Ansamling av vätska runt hjärtat
- Akuta andningssvårigheter
- Cystbildning i bukspottkörteln
- Problem med blodflödet i levern
- Allvarlig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, ökad behåring

- Törst, fall, känsla av tryck över bröstet, minskad rörelseförmåga, sår

**Mycket sällsynta** (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.

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

Använd alla depotkapslarna inom ett år efter att aluminiumomslaget öppnats.

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.  
*Kapselhölje*  
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg hårda depotkapslar: röd järnoxid (E 172), gul järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), gelatin  
Tacforius 5 mg hårda depotkapslar: 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*

Hårda gelatinkapslar märkta med ”TR” på det ljusgula kapsellocket och ”0,5 mg” på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln.

*Tacforius 1 mg hårda depotkapslar*

Hårda gelatinkapslar märkta med ”TR” på det vita kapsellocket och ”1 mg” på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln.

*Tacforius 3 mg hårda depotkapslar*

Hårda gelatinkapslar märkta med ”TR” på det ljus orangerfärgade kapsellocket och ”3 mg” på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln.

*Tacforius 5 mg hårda depotkapslar*

Hårda gelatinkapslar märkta med ”TR” på det gråaktiga kapsellocket och ”5 mg” på den ljus orangerfärgade underdelen av kapseln.

*Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg hårda depotkapslar*

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 30x1, 50x1 och 100x1 depotkapslar finns tillgängliga i perforerade endosblister.

*Tacforius 1 mg hårda depotkapslar*

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 30x1, 50x1, 60x1 och 100x1 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.  
ul. 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  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Nordic Pharma, S.A.U.  
Tel.: +34 916404041

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Sími: +354 5503300

Tel: +421 257267911

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Denna bipacksedel ändrades senast**

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