

## Tacni

R F

**Teva**

Kapsel, hård 5 mg

(rött lock och rött hårt kapselhölje med vitt pulver)

Kalcineurinhämmare

**Aktiv substans:**

Takrolimus (vattenfri)

**ATC-kod:**

L04AD02

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Tacni** kapsel, hård 0,5 mg, 1 mg och 5 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2022-07-27.*

## Indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

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

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra makrolider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## **Dosering**

Tacni-behandling kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal. Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva läkemedlet och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen.

Ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, är riskabelt. Detta kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma takrolimusberedningsform och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationsspecialist (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). 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.

## Allmänna synpunkter

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Tacni-doseringen skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod). Vid tydliga kliniska tecknen på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Tacni kan ges intravenöst eller oralt. Behandlingen kan vanligen inledas oralt; vid behov kan kapseln slamas upp i vatten och ges via nasal sond.

Tacni ges normalt tillsammans med andra immunsuppressiva medel i den initiala postoperativa fasen. Dosen varierar beroende på den valda immunsuppressiva regimen.

## Behandlingstid

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

## Dosering

### Doseringsrekommendationer - levertransplantation

#### *Profylax mot transplantatavstötning - vuxna*

Oral behandling med Tacni bör påbörjas med 0,10 - 0,20 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, skall behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,01 - 0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

#### *Profylax mot transplantatavstötning - barn*

En oral initialdos på 0,30 mg/kg/dygn skall ges som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, skall en initial intravenös dos på 0,05 mg/kg/dygn ges om kontinuerlig intravenös infusion.

### *Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn*

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

### *Behandling av avstötning – vuxna och barn*

Ökning av Tacni-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt Biverkningar), kan dosen Tacni behöva reduceras.

Vid överföring till Tacni bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Tacni, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

## **Doseringsrekommendationer – njurtransplantation**

### *Profylax mot transplantatavstötning - vuxna*

Oral behandling med Tacni bör påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, skall behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,05 – 0,10 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

#### *Profylax mot transplantatavstötning - barn*

En oral initialdos på 0,30 mg/kg/dygn skall ges som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, skall en initial intravenös dos på 0,075 – 0,100 mg/kg/dygn ges som kontinuerlig intravenös infusion.

#### *Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn*

Doserna för Tacni minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till Tacni-behandling tillsammans med ett annat läkemedel. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

#### *Behandling av avstötning - vuxna och barn*

Ökning av Tacni-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt Biverkningar), kan dosen Tacni behöva reduceras.

Vid överföring till Tacni bör behandlingen påbörjas med den orala dos som rekommenderas för primär immunsuppression.

För information om överföring från ciklosporin till Tacni, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

## Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation

### *Profylax mot transplantatavstötning - vuxna*

Tacni kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med Tacni) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

Efter antikroppsinduktion bör oral behandling med Tacni påbörjas med en dos på 0,075 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 5 dygn efter avslutad kirurgi när patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn inledas som kontinuerlig infusion.

En alternativ strategi där oralt takrolimus givits inom 12 timmar efter transplantation har publicerats. Detta tillvägagångssätt användes endast hos patienter utan nedsatt organfunktion (t.ex. nedsatt njurfunktion). I dessa fall användes en initial oral dos av takrolimus på 2 till 4 mg per dygn i kombination med mykofenylatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

### *Profylax mot transplantatavstötning - barn*

Tacni har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn. Till patienter utan antikroppsinduktion, och när Tacni-behandlingen påbörjas intravenöst rekommenderas en initialdos på 0,03 – 0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15 - 25 ng/ml takrolimus i helblod. Patienter skall överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

Efter antikroppsinduktion, om Tacni-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade initialdosen 0,10 – 0,30 mg/kg/dygn som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

### *Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn*

Doserna av Tacni minskas vanligen under perioden efter transplantation. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

### *Behandling av avstötning – vuxna och barn*

Ökning av Tacni-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning.

Hos vuxna som överförs till Tacni skall en initial dos på 0,15 mg/kg/dygn ges som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

Vid överföring till Tacni hos barn bör behandlingen påbörjas med 0,20 – 0,30 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll).

För information om överföring från ciklosporin till Tacni, se nedan under "Dosjustering hos särskilda patientgrupper".

## **Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplantat**

Doseringrekommendationerna för lung-, pankreas- och tarmtransplantation är baserade på data från prospektiva kliniska prövningar.

Hos lungtransplanterade patienter har Tacni använts med en initialdos på 0,10 - 0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en initialdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en initialdos på 0,3 mg/kg/dygn.

## **Dosjustering hos särskilda patientgrupper**

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

### *Pediatrisk population*

Vid behandling av pediatrisk population krävs vanligen en dosering som är 1,5-2 gånger doseringen till vuxna för att erhålla likvärdiga blodkoncentrationer.

### *Äldre patienter*

Tillgänglig erfarenhet tyder inte på att dosjustering krävs hos äldre patienter.

### *Överföring från ciklosporin*

Försiktighet skall iakttas när patienter överförs från ciklosporin till Tacni-baserad terapi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). Tacni insätts först efter bedömning av

ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Tacni. I kliniskt bruk har Tacni insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen.

Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till Tacni eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

### **Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod**

Doseringen skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient.

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk

mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). 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 blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena mätas ca 12 timmar efter senaste dos, alldeles före nästa dos. Kontrollfrekvensen för

koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. Eftersom Tacni är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan förändringar i blodnivåer är märkbara.

Dalvärdena för blodkoncentrationerna bör kontrolleras ungefär två gånger per vecka direkt efter transplantationen och därefter regelbundet vid underhållsbehandling. Dalvärdena i blod för takrolimus bör också övervakas efter förändring av dosnivån, vid

ändring av immunsuppressiv behandling och vid samtidigt bruk av andra substanser som kan tänkas påverka takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt Interaktioner).

Resultat 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 hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna vanligen varit inom intervallet 5 - 15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

### **Administreringssätt**

Den orala dygnsdosen bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Kapslarna bör intas genast efter att de tagits ut ur blisterförpackningen. Patienterna bör rådas att inte svälja torkmedlet. Kapslarna skall sväljas hela med vätska (helst vatten). Kapslarna bör i allmänhet intas på fastande mage eller minst en timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid för att uppnå maximal absorption (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

### **Varningar och försiktighet**

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar,

inklusive avstötning av det transplanterade organet eller 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 Dosering och Biverkningar).

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

### Substanser 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 Interaktioner).

### *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 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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

På samma sätt kan utsättande av CYP3A4-inducerare påverka metaboliseringshastigheten för takrolimus och därmed leda till

supraterapeutiska 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 Interaktioner).

### *Växtbaserade produkter*

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med Tacni på grund av risken för interaktioner som kan leda till minskade blodkoncentrationer för takrolimus och minskad effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt Interaktioner).

### *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 Dosering och Interaktioner).

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

Vid vissa kombinationer av takrolimus med läkemedel som är kända för att vara neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt Interaktioner).

### 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 Interaktioner). 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 nivåerna av takrolimus i blodet signifikant kan förändras under diarréer rekommenderas extra kontroll av takrolimuskoncentrationen under perioder av diarré.

### Hjärtsjukdom

Vänsterkammarmhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, speciellt små barn och patienter 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 dosreduktion för Tacni-behandlingen 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 skall också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött långt QT-syndrom eller förvärvad 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 Interaktioner).

## Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Utveckling av Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt Biverkningar). Patienter som överförs till Tacni skall ej ges samtidig antilymfocytbehandling. Hos små barn (< 2 år) har en ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar setts hos EBV-VCA-negativa barn. Därför skall EBV-VCA-serologi bestämmas hos denna patientgrupp innan behandling med Tacni påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann uppföljning med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte någon indikation på lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

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.

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

## 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, epileptiska anfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtryckskontroll

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.

### Infektioner innefattande opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Tacni, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Patienter har även en ökad risk för hepatitinfektioner orsakade av virus (t.ex. reaktivering hepatit B och hepatit C, de novo infektioner av dessa 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 njurfunktion eller neurologiska symtom. Prevention och hantering ska vara enligt gängse kliniska riktlinjer.

### Ren erythrocytaplasi

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

### Hjälpämnen

- Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

- Natrium

Detta läkemedel innehåller minde än 1 mmol natrium (23 mg) per hård kapsel, dvs är i huvudsak natriumfri.

## **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.

Det rekommenderas starkt att såväl blodnivåerna av takrolimus som transplantatets funktion, QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar inklusive neurotoxicitet, alltid övervakas noggrant under överinseende av en transplantationsspecialist när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör vid behov justeras eller avbrytas för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). | 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 Varningar och försiktighet).                                                               |
| Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, | 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 |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Starka CYP3A4-hämmare: antitumörmedel (t.ex. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteasahämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteasahämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrototoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning (se avsnitt Varningar och försiktighet). Snabba och kraftiga ökningsnivåer kan inträffa så tidigt som inom 1-3 dagar efter samtidig administrering, trots en omedelbar sänkning av takrolimusdosen. Den totala takrolimusexponering | 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 |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                               | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats. | en 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. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad. | 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 beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant. |
| Måttliga eller svaga CYP3A4- hämmare: antimykotika (t.ex. fluconazol,                                                                                  | Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                          | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| isavuconazol, 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 <i>Schisandra sphenanthera</i> . | risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) (se avsnitt Varningar och försiktighet). En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå. | intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov (se avsnitt Dosering). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant. |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                                                                                                                                      | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                               | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>In vitro</i> har följande substanser visat sig vara potentiella hämmare av metabolismen av takrolimus: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, 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 Varningar och försiktighet).                                                                                                    | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov (se avsnitt Dosering).<br>Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.                                            |
| Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                              | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt Varningar och försiktighet).<br>Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1-2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1-2 veckor efter att | Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusdosen vara nödvändig för vissa patienter.<br>Förändringar i takrolimusdos ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                    | Läkemedelsinteraktion                                                                                                        | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             | behandlingen avslutats.                                                                                                      | 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-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. | Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt Varningar och försiktighet). | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt Dosering).                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                                                                            | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                           | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin.                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 | 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 Dosering och Varningar och försiktighet). |
| 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 Dosering).                                                                                                                                                                 |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn                                          | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                    | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 Dosering).<br>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 Varningar och försiktighet).             | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt Dosering).<br>Övervaka transplantatets funktion noggrant.                                               |
| Höga doser prednison eller metylprednison.                                        | Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administration.                                                    | Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.                                                                                                                |

| Läkemedlets/substansens klass eller namn | Läkemedelsinteraktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rekommendationer avseende samtidig administrering                                                                                             |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | nistrering som behandling för akut avstötning.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                               |
| 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. 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. |

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 Varningar och försiktighet).

Försiktighet bör iakttas 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.

#### *Effekt av takrolimus på metabolismen av andra läkemedel*

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

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin. Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iakttas vid beslut om preventivmetoder. Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Tillgängliga data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurexperimentella data har visat att takrolimus kan tänkas minska clearance och öka halveringstiderna för pentobarbital och fenazon.

Mykofenolsyra. Försiktighet skall iakttas 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 mykofenolsyraexponeringen. Läkemedel 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 Varningar och försiktighet).

## Graviditet

Data på människa visar att takrolimus kan passera över placenta. Begränsad information från mottagare av transplantat visar inte på någon ökad risk för skadliga effekter på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. På grund av behovet av behandling kan takrolimus övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret.

Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekterna på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (< 37 veckor) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet, som emellertid normaliseras spontant.

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

## Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. Eftersom skadliga effekter på den nyfödde inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får Tacni.

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

Takrolimus kan ge synstörningar och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas tillsammans med alkohol.

## **Biverkningar**

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering verkar vara associerad med en lägre incidens av biverkningar jämfört med intravenös administrering. Biverkningarna presenteras nedan i fallande ordning enligt följande frekvenser: 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).

## **Infektioner och infestationer**

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner

(viral, bakteriell, svampinfektion, protozoainfektion) 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 Tacni.

### **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, leukopeni, trombocytopeni, leukocytos, onormala analyser av röda blodkroppar |
| Mindre vanliga:      | koagulopati, onormala koagulations- och blödningsanalyser. pancytopeni, neutropeni. |
| Sällsynta:           | trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi, trombotisk mikroangiopati      |
| Ingen känd frekvens: | sällsynt erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi,                         |

## Immunsystemet

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

## Endokrina systemet

Sällsynta: hirsutism

## Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi

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

Mindre vanliga: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatem, hypoglykemi

## Psykiska störningar

Mycket vanliga: sömnsvärigheter

Vanliga: ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, nedstämdhet, humörpåverkan

|                 |                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                 | och humörstörningar,<br>mardrömmar, hallucinationer,<br>psykiska sjukdomar |
| Mindre vanliga: | psykotiska sjukdomar                                                       |

## Centrala och perifera nervsystemet

|                      |                                                                                                                                          |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mycket vanliga:      | tremor, huvudvärk                                                                                                                        |
| Vanliga:             | kramper, medvetandestörningar,<br>parestesier och dysestesier,<br>perifera neuropatier, yrsel,<br>nedsatt skrivförmåga,<br>nervsjukdomar |
| Mindre vanliga:      | koma, CNS-blödningar och<br>cerebrovaskulära incidenter,<br>förlamning och pares, encefalopa<br>ti, tal- och språkavvikelse, amne<br>si  |
| Sällsynta:           | hypertoni                                                                                                                                |
| Mycket sällsynta:    | myasteni                                                                                                                                 |
| Ingen känd frekvens: | posterioert reversibelt<br>encefalopatisyndrom (PRES)                                                                                    |

## Ögon

|                      |                                 |
|----------------------|---------------------------------|
| Vanliga:             | dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar |
| Mindre vanliga:      | katarakt                        |
| Sällsynta:           | blindhet                        |
| Ingen känd frekvens: | optisk neuropati                |

## Öron och balansorgan

|                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| Vanliga:          | tinnitus              |
| Mindre vanliga:   | hypoacusis            |
| Sällsynta:        | neurosensorisk dövhet |
| Mycket sällsynta: | nedsatt hörsel        |

## Hjärtat

|                   |                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga:          | ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi                                                                                                   |
| Mindre vanliga:   | ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardio myopatii, ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning |
| Sällsynta:        | perikardiell effusion                                                                                                                       |
| Mycket sällsynta: | Torsades de Pointes                                                                                                                         |

## Blodkärl

|                 |                                                                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mycket vanliga: | hypertension                                                                                       |
| Vanliga:        | blödning, tromboemboliska och ischemiska tillstånd, perifera blodkärlssjukdomar, vaskulär hypotoni |
| Mindre vanliga: | infarkt, djupa ventromboser i ben och armar, chock                                                 |

## Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

|          |                                                                                              |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga: | dyspné, sjukdomar i lungparenkym, pleuraexudat, faringit, hosta, nästäppa och inflammationer |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

Mindre vanliga: andningssvikt, sjukdomar i  
andningsvägarna, astma  
Sällsynta: andnödssyndrom (ARDS)

## **Magtarmkanalen**

Mycket vanliga: diarré, illamående  
Vanliga: inflammatoriska sjukdomar i  
magtarmkanalen,  
gastrointestinala sår och perforat  
ion, gastrointestinala blödningar,  
stomatit och sårbildning, ascites,  
kräkningar, mag- och  
buksmärtor, tecken och symtom  
på dyspepsi, förstoppning, flatule  
ns, uppsvälldhet och svullnad, lös  
avföring, gastrointestinala tecken  
och symtom  
Mindre vanliga: paralytisk ileus, akut och kronisk  
pankreatit, gastroesofageal  
refluxsjukdom, försämrad  
tömning av magsäcken.  
Sällsynta: subileus, pseudocystor i pankrea  
s

## **Lever och gallvägar**

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

## 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, muskelspasmer, smärta i extremitet, ryggsmärta |
| Mindre vanliga: | ledsjukdomar                                             |
| Sällsynta:      | minskad rörelseförmåga                                   |

## Njurar och urinvägar

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

## Reproduktionsorgan och bröstkörtel

|                 |                                   |
|-----------------|-----------------------------------|
| Mindre vanliga: | dysmenorré och livmoderblödningar |
|-----------------|-----------------------------------|

## Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

|          |
|----------|
| Vanliga: |
|----------|

|                   |                                                                                                                              |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | tillstånd med asteni,<br>febersjukdomar, ödem, smärta<br>och obehag, störd uppfattning<br>om kroppstemperaturen              |
| Mindre vanliga:   | multiorgansvikt,<br>influenسالiknande sjukdom,<br>temperaturintolerans, tryck över<br>bröstet, nervositet, onormal<br>känsla |
| Sällsynta:        | törst, fall, tryck över bröstet, sår                                                                                         |
| Mycket sällsynta: | ökad fettvävnad                                                                                                              |

## Undersökningar

|                   |                                                                                                                                 |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga:          | onormala leverenzymvärden och<br>funktionsstörningar, ökade<br>alkaliska fosfataser i blodet,<br>viktökning                     |
| Mindre vanliga:   | ökad blodamylas, onormalt EKG,<br>onormal hjärtfrekvens och<br>onormal puls, vikttnedgång, ökat l<br>aktatdehydrogenas i blodet |
| Mycket sällsynta: | onormalt ekokardiogram, QT förl<br>ängd elektrokardiogram                                                                       |

## Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

|          |                                               |
|----------|-----------------------------------------------|
| Vanliga: | Nedsatt funktion hos primärt tran<br>splantat |
|----------|-----------------------------------------------|

Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Ett antal avstöttningsfall, som kan härledas till

sådan felmedicinering, har rapporterats (frekvensen kan inte bestämmas 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, symmetrisk, svår, uppåtstigande smärta i nedre extremiteterna. Tillståndet kan vara associerat med supra-terapeutiska nivåer av takrolimus och kan förbättras av minskad takrolimus dos. 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Erfarenheterna av överdosering är begränsade. Ett antal fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats och de symtom som setts

har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjt S-urea och serumkreatinin, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot Tacni. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symtomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I några fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller diafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan magsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (t.ex. medicinskt kol) vara av värde, om det genomförs kort tid efter intag.

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter**

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett protein (FKBP12) i cytoplasman, vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal lymfokingener.

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*.

Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat.

Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcell-beroende proliferation av B-celler liksom bildningen av

lymfokiner såsom interleukin-2, 3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin-2 receptorn.

### *Resultat från publicerade studier av annan primär organtransplantation*

Takrolimus har utvecklats till en accepterad behandling som primärt immunsuppressivt medel efter pankreastransplantation, lungtransplantation och tarmtransplantation. I prospektiva publicerade studier har takrolimus studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effektsresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

### **Lungtransplantation**

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som 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 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholitits obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004;Abstract 22).

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

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporingrupp. 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- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningssreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader 57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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 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 vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 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 (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### **Tarmtransplantation**

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus 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- (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 transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## Farmakokinetik

### Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Efter oral administrering av Tacni kapslar erhålls maximal koncentration av takrolimus i blod ( $C_{\max}$ ) inom ca 1-3 timmar. Hos vissa patienter förfaller absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva. Den genomsnittliga orala biotillgänglighet en för takrolimus är 20 - 25 %.

Vid oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till vuxna levertransplantationspatienter erhöles steady-state-koncentrationer inom 3 dygn hos majoriteten av patienterna.

Hos friska frivilliga har Tacni 0,5 mg, Tacni 1 mg och Tacni 5 mg hårda kapslar visats vara bioekvivalenta när de administreras i ekvivalent dos.

Hastigheten och absorptionsgraden för takrolimus är stört under fastande förhållanden. Närvaro av föda minskar både hastigheten och omfattningen av absorptionen av takrolimus och effekten är mest uttalad efter en fettrik måltid. Effekten av en kolhydratrik måltid är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplantationspatienter minskade den orala biotillgängligheten när Tacni gavs tillsammans med en måltid med måttligt fettinnehåll (34 % av kalorierna). Minskningar i AUC (27 %) och  $C_{\max}$  (50 %), ökning i  $t_{\max}$  (173 %) var tydlig i helblod.

I en studie på stabila njurtransplantationspatienter som gavs Tacni direkt efter en kontinental standardfrukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad, Minskningarna i AUC (2 till 12 %) och  $C_{\max}$  (15 till 38 %) ökningen i  $t_{\max}$  (38 till 80 %) i helblod var uppenbara.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady-state. Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

## **Distribution och elimination**

Blodkoncentrationen av takrolimus har ett bifasiskt förlopp efter intravenös infusion hos människa. Takrolimus är starkt bundet till erythrocyter i systemcirkulationen. Förhållandet helblod/plasma är ca 20:1. Takrolimus har hög plasmaproteinbindningsgrad (>98,8 %)s och binds huvudsakligen till serumalbumin och alfa-1-syraglykoprotein.

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady-state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1 300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Hos barn som genomgått levertransplantation är clearance ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter. 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 medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

### **Metabolism och biotransformering**

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

### **Utsöndring**

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

### **Prekliniska uppgifter**

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 högre än genomsnittliga toppkoncentrationer som observerats med takrolimus 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 viktökning.

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

0,5 mg

Varje hård kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus

1 mg

Varje hård kapsel innehåller 1 mg takrolimus

5 mg

Varje hård kapsel innehåller 5 mg takrolimus

Hjälpämne med känd effekt:

0,5 mg

Varje hård kapsel innehåller 109,1 mg laktos

1 mg

Varje hård kapsel innehåller 108,6 mg laktos

5 mg

Varje hård kapsel innehåller 104,6 mg laktos

## **Förteckning över hjälpämnen**

### *Kapselinnehåll:*

Povidon K-30

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Laktos

Magnesiumstearat

### *Kapselhölje*

**0.5 mg**

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Gelatin

**1 mg**

Titandioxid (E 171)

Gelatin

**5 mg**

Titandioxid (E 171)

Röd järnoxid (E 172)

Gelatin

## Blandbarhet

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC. Slangar, sprutor och annan utrustning som används för att bereda en suspension av innehållet i Tacni kapslar får inte innehålla PVC.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet av aluminiumöverdrag: 1 år

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen (i aluminiumpåsen). Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### Särskilda anvisningar för destruktion

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

## Förpackningsinformation

*Kapsel, hård 0,5 mg* (elfenbensfärgat lock och elfenbensfärgat hårt kapselhölje med vitt pulver)

50 kapsel/kapslar blister, 559:73, F

*Kapsel, hård 1 mg* (vitt lock och vitt hårt kapselhölje med vitt pulver)

50 kapsel/kapslar blister, 863:13, F

*Kapsel, hård 5 mg* (rött lock och rött hårt kapselhölje med vitt pulver)

50 kapsel/kapslar blister, 4015:-, F