

Tacforius

R F

Teva

Depotkapsel, hård 0,5 mg

(Gelatinkapslar märkta med "TR" på det ljusgula kapsellocket och "0,5 mg" på den ljus orangeröda underdelen av kapseln)

Immunsuppressivum vid transplantationer

Aktiv substans:

Takrolimus (vattenfri)

ATC-kod:

L04AD02

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tacforius depotkapsel, hård 0,5 mg, 1 mg, 3 mg och 5 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-01.

Indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njur- och levertransplantationspatienter.

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

Kontraindikationer

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

Överkänslighet mot andra makrolider.

Dosering

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 frisättningssegenskaper 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.

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 transplanterat måste immunsuppressionen upprätthållas och därför kan ingen begränsning av behandlingstiden vid oral behandling ges.

Profylax mot njurtransplanteratavstötning

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 levertransplanteratavstötning

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

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

Överföring av patienter behandlade med takrolimuskapslar med omedelbar frisättning till Tacforius

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

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

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet ska iakttas när patienter överförs från ciklosporinbaserad till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). 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 Biverkningar), kan Tacforius-dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation

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

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

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

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

Terapiövervakning

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

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{24}) och systemexponeringen (AUC_{0-24}) är likvärdigt för takrolimus depotkapslar och takrolimuskapslar 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 Interaktioner). 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 hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 ng/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

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 Farmakokinetik), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotoxiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Etnicitet

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

Kön

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

Äldre

Tillgänglig erfarenhet tyder inte på att dosjustering krävs hos äldre.

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.

Administreringssätt

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

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 Dosering och Biverkningar).

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, fasteblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser ska 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 takrolimusedosen 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 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 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 Interaktioner).

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 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 substanser 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 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 Interaktioner).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt Biverkningar). 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 Biverkningar).

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.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, 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 immunosuppression. 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 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.

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 Dosering).

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.

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 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	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas [se avsnitt Varningar och försiktighet].

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	nefrotoxiska effekter uppträda.	
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAID, ganciklovir, acyklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	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.	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 Varningar och försiktighet]	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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-prot eashämmare (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 i nteraktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats.	Snabba och kraftiga ökningar 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.	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 takrolimuskoncentrati

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad.	onen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antimykotika (t.ex. fluconazol, 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	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) [se avsnitt Varningar och försiktighet]. 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 Dosering]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i>		
<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]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid,	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	[se avsnitt Varningar och försiktighet]. Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1-2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1-2 veckor efter att behandlingen avslutats.	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 utsättning av CYP3A4-induceraren. När användningen av CYP3A4-induceraren har avslutats kan takrolimusdosen behöva justeras gradvis. Övervaka

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		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 Varningar och försiktighet].	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov [se avsnitt Dosering]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Kaspofungin	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 Dosering). Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusedosen 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 takrolimusedosen vid behov [se avsnitt Dosering].
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 takrolimusedosen vid behov [se avsnitt Dosering]. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
		ning 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]. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Höga doser prednison 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	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	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.	

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 Varningar och försiktighet).

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.

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 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, ska särskild försiktighet iakttas 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 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 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 Varningar och försiktighet).

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 Prekliniska uppgifter).

Amning

Data från människor visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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.

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.

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, 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.	
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)</i>	
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.	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
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 erythrocytaplasi, agranulocytosis, hemolytisk anemi, febril neutropeni
<i>Immunsystemet</i>	
Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus (se avsnitt Varningar och försiktighet).	
<i>Endokrina systemet</i>	
Sällsynta:	hirsutism
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mycket vanliga:	diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi
Vanliga:	metabolisk acidosis, andra elektrolyttrubbningar, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, minskad aptit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi
Mindre vanliga:	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi
<i>Psykiska störningar</i>	
Mycket vanliga:	sömnsvårigheter
Vanliga:	förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom,

	hallucinationer, psykiska sjukdomar, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar
Mindre vanliga:	psykotiska sjukdomar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk, tremor
Vanliga:	rubbingar i nervsystemet, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga
Mindre vanliga:	encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, kom a, tal- och språkavvikelse, förlamning och pares, amnesi
Sällsynta:	hypertoni
Mycket sällsynta:	myasteni
Ingen känd frekvens:	posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
<i>Ögon</i>	
Vanliga:	ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi
Mindre vanliga:	katarakt
Sällsynta:	blindhet
Ingen känd frekvens:	optisk neuropati
<i>Öron och balansorgan</i>	
Vanliga:	tinnitus
Mindre vanliga:	hypoakusi
Sällsynta:	neurosensörisk dövhet

Mycket sällsynta	nedsatt hörsel
<i>Hjärtat</i>	
Vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
Mindre vanliga:	hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopater, kammarhypertrofi, hjärtklappning
Sällsynta:	perikardiell effusion
Mycket sällsynta	Torsades de pointes
<i>Blodkärl</i>	
Mycket vanliga:	hypertoni
Vanliga:	tromboemboliska och ischemiska tillstånd, vaskulär hypotoni, blödning, perifera blodkärlsjukdomar
Mindre vanliga:	djupa ventromboser i ben eller armar, chock, infarkt
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Vanliga:	sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleuraexudat, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer
Mindre vanliga:	andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
Sällsynta:	akut andnödssyndrom (ARDS)
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	diarré, illamående
Vanliga:	gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och

	buksmärtor, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring
Mindre vanliga:	akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken
Sällsynta	pseudocystor i pankreas, subileus
<i>Lever och gallvägar</i>	
Vanliga:	gallgångssjukdom, hepatocellär skada och hepatit, kolestas och gulsot
Sällsynta:	venös ocklusiv leversjukdom, leverartärtrombos
Mycket sällsynta:	leversvikt
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Vanliga:	utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning
Mindre vanliga:	dermatit, fotosensitivitet
Sällsynta:	toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	

Vanliga:	artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet
Mindre vanliga:	ledsjukdomar
Sällsynta:	minskad rörelseförmåga
<i>Njurar och urinvägar</i>	
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
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Mindre vanliga:	dysmenorré och livmoderblödningar
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
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
<i>Undersökningar</i>	
Mycket vanliga:	

	onormala värden i leverfunktionstester
Vanliga:	ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
Mindre vanliga:	ökat blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktnerdgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
Mycket sällsynta:	onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>	
Vanliga:	nedsatt funktion hos primärt transplantat

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 symtomatisk behandling sättas in.

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

Farmakodynamik

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 cytokiner.

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

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

Resultat från kliniska prövningar med takrolimus som depotkapslar en gång dagligen

Levertransplantation

Effekt och säkerhet för takrolimus depotkapslar och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, båda i kombination med kortikosteroider, jämfördes hos 471

levertransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 32,6 % i gruppen som fick takrolimus depotkapslar (N = 237) och 29,3 % i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, (N = 234).

Skillnaden mellan behandlingarna (takrolimus depotkapslar –

takrolimuskapslar med omedelbar frisättning) var 3,3 % (95 % konfidensintervall [-5,7 %, 12,3 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 89,2 % för takrolimus depotkapslar och 90,8 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 25 patienter (14 kvinnor, 11 män) och i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning dog 24 patienter (5 kvinnor, 19 män).

Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 85,3 % för takrolimus depotkapslar och 85,6 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning.

Njurtransplantation

Effekt och säkerhet för takrolimus depotkapslar och takrolimuskapslar med omedelbar frisättning, båda i kombination med mykofenolatmofetil (MMF) och kortikosteroider, jämfördes hos 667 njurtransplantationspatienter som transplanterades för första gången. Incidensen av biopsiverifierad akut avstötning under de första 24 veckorna efter transplantation var 18,6 % i gruppen som fick takrolimus depotkapslar (N = 331) och 14,9 % i gruppen som fick takrolimuskapslar med omedelbar frisättning (N = 336).

Skillnaden mellan behandlingarna (takrolimus depotkapslar – takrolimuskapslar med omedelbar frisättning) var 3,8 % (95 % konfidensintervall [-2,1 %, 9,6 %]). Överlevnaden hos patienterna vid 12 månader var 96,9 % för takrolimus depotkapslar och 97,5 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning. I gruppen som fick takrolimus depotkapslar dog 10 patienter (3 kvinnor, 7 män) och i gruppen som fick med takrolimuskapslar med omedelbar frisättning dog 8 patienter (3 kvinnor, 5 män).

Transplantatöverlevnaden vid 12 månader var 91,5 % för takrolimus depotkapslar och 92,8 % för takrolimuskapslar med omedelbar frisättning.

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

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

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

Lungtransplantation

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

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till

rekommenderade dalvärden på 10 till 20 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83 % i takrolimus- och 71 % i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstötningens 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 två 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 eftersträvat dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- jämfört med 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningssreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % jämfört med 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % jämfört med 33,3 %).

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

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med orala takrolimuskapslar med omedelbar frisättning på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus (n = 103) eller till ciklosporin (n = 102). Den initiala takrolimUSDosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträlvade 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 behölvde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

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

Farmakokinetik

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 erytrocyter vilket leder till ett distributionsförhållande på ungefär 20:1 för helblod-/plasmakoncentrationer. I plasma är takrolimus starkt bundet (>98,8 %) till plasmaproteiner, främst till serumalbumin och α -1-syraglykoprotein.

Takrolimus distribueras omfattande i kroppen. Distributionsvolymen vid steady state baserad på plasmakoncentrationer är cirka 1 300 liter (friska försökspersoner). Motsvarande data baserade på helblod var i genomsnitt 47,6 liter.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450 3A4 (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 ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före eliminering och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

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 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.

Innehåll

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.

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)

Nykockin (E 124)

Gelatin

Tryckbläck

Shellack

Propylgenglykol

Svart järnoxid (E 172)

Kaliumhydroxid

Blandbarhet

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.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård depotkapsel (depotkapsel).

Tacforius 0,5 mg hårda depotkapslar

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

Tacforius 1 mg hårda depotkapslar

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

Tacforius 3 mg hårda depotkapslar

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

Tacforius 5 mg hårda depotkapslar

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

Förpackningsinformation

Depotkapsel, hård 0,5 mg (Gelatinkapslar märkta med "TR" på det ljusgula kapsellocket och "0,5 mg" på den ljus orangefärgade underdelen av kapseln)

50 kapsel/kapslar blister, 264:21, F

Depotkapsel, hård 1 mg (Gelatinkapslar märkta med "TR" på det vita kapsellocket och "1 mg" på den ljus orangefärgade underdelen av kapseln)

50 kapsel/kapslar blister, 407:72, F

Depotkapsel, hård 3 mg (Gelatinkapslar märkta med "TR" på det ljus orangefärgade kapsellocket och "3 mg" på den ljus orangefärgade underdelen av kapseln)

50 kapsel/kapslar blister, 1188:27, F

Depotkapsel, hård 5 mg (Gelatinkapslar märkta med "TR" på det gråaktigt röda kapsellocket och "5 mg" på den ljus orangefärgade underdelen av kapseln)

50 kapsel/kapslar blister, 1864:03, F