

Tacni (Parallellimporterat)

M R F

Orifarm

Kapsel, hård 1 mg

Innehåller inte torkmedel.

Kalcineurinhämmare

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

Aktiv substans:

Takrolimus (vattenfri)

ATC-kod:

L04AD02

Läkemedel från Orifarm 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: 2015-09-07.

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Tacni, Teva, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Tacni, Orifarm.

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 takrolimus beredningsform 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 av Tacni 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 som 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 - hjärtransplantation

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, tilläggsbehandling 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

Doseringsrekommendationerna 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).

Pediatrik population

Vid behandling av pediatrik 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 iakttagas 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 takrolimus koncentrationer 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 intagas på fastande mage eller minst en timme före eller 2 till 3 timmar efter måltid för att uppnå maximal absorption (se avsnitt Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

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.

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 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).

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 (se avsnitt Interaktioner).

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

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).

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 men hittills saknas påtagliga bevis för att takrolimus skulle orsaka torsades de pointes. Försiktighet bör iaktas hos patienter med verifierat eller misstänkt medfött långt QT-syndrom.

Utveckling av EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter som behandlats med Tacni. 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.

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symptom 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 blodtrycks kontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

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 nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symptom.

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

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).

Eftersom Tacni innehåller laktos bör särskild försiktighet iakttas hos patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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. Därför bör blodnivåerna av takrolimus alltid övervakas när substanser som har en potential att påverka CYP3A-metabolismen används samtidigt och takrolimusdosen bör justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Hämmare av metabolism

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus: Kliniskt relevanta interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itraconazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin och HIV-proteashämmare (t ex ritonavir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, danazol, etinylestradiol, omeprazol och nefazodon.

Baserat på *in vitro*-studier kan följande substanser tänkas påverka metabolismen av takrolimus: bromkriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenetoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoxifen, troleandomycin.

Grapefruktjuice har rapporterats öka blodnivån för takrolimus och bör därför undvikas.

Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-metabolismen av takrolimus och därigenom öka koncentrationerna av takrolimus i helblod.

Inducerare av metabolism

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

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

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

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 samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas 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 iaktas 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.

Andra interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan förstärka dessa effekter (t ex aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, trimetoprim/sulfametoxazol, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

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

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi bör högt intag av kalium, kaliumsparande diuretika (t ex amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas.

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

Överväganden beträffande proteinbindning

Takrolimus har en omfattande bindning till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra läkemedel som är kända för att ha en hög affinitet till plasmaproteiner bör tas i beaktande (t.ex. NSAID, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Graviditet

Kategori III.

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

Grupp C.

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.

Trafik

Takrolimus kan ha en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. 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).

Hjärtat

Vanliga:

ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi

Mindre vanliga:

ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, hjärtsvikt, kardiomyopati, ventrikulär hypertrofi, supraventrikulära arytmier, hjärtklappning, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls.

Sällsynta:

perikardiell effusion

Mycket sällsynta:

onormalt ekokardiogram

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

Ingen känd frekvens:

ren erythrocytplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:

huvudvärk, tremor,

Vanliga:

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

Mindre vanliga:

Sällsynta:	koma, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språkavvikelser, amnesi
Mycket sällsynta:	hypertoni
Ögon	myasteni
Vanliga:	dimsyn, fotofobi, ögonsjukdomar
Mindre vanliga:	katarakt
Sällsynta:	blindhet
Öron och balansorgan	
Vanliga:	tinnitus
Mindre vanliga:	hypoacusis
Sällsynta:	neurosensorisk dövhet
Mycket sällsynta:	nedsatt hörsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	dyspné, sjukdomar i lungparenkym, pleuraexudat, faryngit, hosta, nästäppa och inflammationer
Mindre vanliga:	andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
Sällsynta:	akut lungskada (ARDS)
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	diarré, illamående
Vanliga:	inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala sår och perforation, gastrointestinala blödningar, stomatit och sårbildning, ascites, kräkningar, mag- och buksmärter, tecken och symtom på dyspepsi, förstoppning, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring, gastrointestinala tecken och symtom
Mindre vanliga:	paralytisk ileus, peritonit, akut och kronisk pankreatit, ökat blodamylas, gastrointestinal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken.
Sällsynta:	subileus, pseudocystor i pankreas
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
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga:	klåda, utslag, 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, muskelkramper, smärta i armar eller ben, ryggsmärta

Mindre vanliga: ledsjukdomar

Endokrina systemet

Sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi

Vanliga: hypomagnesemi, hypofosfatemi, hypokalemi, hypokalcemi, hyponatremi, vätskeretention, hyperuricemi, minskad aptit, anorexi, metabolisk acidosis, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, andra elektrolyttrubbningar

Mindre vanliga: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatemi, hypoglykemi

Infektioner och infestationer

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

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

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Nedsatt funktion hos primärt transplanterat

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).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt 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.

Blodkärl

Mycket vanliga: hypertoni

Vanliga: blödning, tromboemboliska och ischemiska tillstånd, perifera blodkärlssjukdomar, vaskulär hypotoni

Mindre vanliga: infarkt, djupa ventromboser i ben eller armar, chock

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: tillstånd med asteni, febersjukdomar, ödem, smärta och obehag, ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning, störd uppfattning om kroppstemperaturen

Mindre vanliga: multiorgansvikt, influensaliknande sjukdom, temperaturintolerans, tryck över bröstet, nervositet, onormal känsla, ökat laktatdehydrogenas i blodet, viktnedgång

Sällsynta: törst, fall, trånga luftvägar, minskad rörelseförmåga, sår

Mycket sällsynta: ökad fettvävnad

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus.

Lever och gallvägar

Vanliga:	onormala leverenzymvärden och funktionsstörningar, kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, koleangit
Sällsynta:	leverartärtrombos, leversjukdom med venblockering
Mycket sällsynta:	leversvikt, gallgångsstenos
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga:	dysmenorré och livmoderblödningar
Psykiska störningar	
Mycket vanliga:	sömnsvårigheter
Vanliga:	ångestsymtom, förvirring och desorientering, depression, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar, hallucinationer, psykiska sjukdomar
Mindre vanliga:	psykotiska sjukdomar

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 understödande 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.

Se överdoseringskapitlet, [Ö](#), på Fass.se.

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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 hjärtransplantation. Effektergebnatena i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

En interimsanalys 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, broncholit obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Överlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen (Treede et al., 3rd 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 avstötningensfrekvensen 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 eftersträfvade dalvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen, Frånvaron av akuta avstötningreaktioner 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 bronchiolit 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 eftersträfvade 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 eftersträfvade dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast

strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (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 biotillgängligheten 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

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 %) 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.

Metabolism

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

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (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 kortikosteroid inducerad 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.

Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-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 råttor och babian. Hos råttor gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

Embryofetal toxicitet sågs hos råttor och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos råttor 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 råttor.

Innehåll

Avsnittet gäller för: Kapsel, hård 1 mg

Visa läkemedlets innehåll

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.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för takrolimus (vattenfri) är framtagen av företaget Teva för Tacforius, Tacni

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av takrolimus kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att takrolimus är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att takrolimus kan bioackumuleras, då data saknas.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Efter öppnandet av aluminiumöverdrag: 1 år

Förvaras under 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

Förpackningsinformation

MT-nummer 54613

Parallellimporteras från Spanien

TACNI

Kapsel, hård 1 mg

50 kapsel/kapslar blister, 856:13, F