

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Tacni, 0,5 mg kapsel, hård

Tacni, 1 mg kapsel, hård

Tacni, 5 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

0,5 mg

Varje hård kapsel innehåller 0,5 mg takrolimus

1 mg

Varje hård kapsel innehåller 1 mg takrolimus

5 mg

Varje hård kapsel innehåller 5 mg takrolimus

Hjälpämne med känd effekt:

0,5 mg

Varje hård kapsel innehåller 109,1 mg laktos

1 mg

Varje hård kapsel innehåller 108,6 mg laktos

5 mg

Varje hård kapsel innehåller 104,6 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

0,5 mg

Elfenbensfärgat lock och elfenbensfärgat hårt kapselhölje med vitt pulver.

1 mg

Vitt lock och vitt hårt kapselhölje med vitt pulver.

5 mg

Rött lock och rött hårt kapselhölje med vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Allmänna synpunkter

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

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

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

Behandlingstid

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

Dosering

Doseringsrekommendationer - levertransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

Oral behandling med Tacni bör påbörjas med 0,10 - 0,20 mg/kg/dygn, givet som två dagliga doser (t ex morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens tillstånd, skall behandlingen påbörjas med intravenös tillförsel av 0,01 – 0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion.

Profylax mot transplantatavstötning - barn

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

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

Behandling av avstötning – vuxna och barn

Ökning av Tacni-dosen, tilläggsterapi med kortikosteroid och tillägg av en korttidsbehandling med

mono/polyklonala antikroppar har använts för att hantera hotande avstötning. Om tecken på toxicitet ses (t.ex. uttalade biverkningar, se avsnitt 4.8), 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 4.8), kan dosen Tacni behöva reduceras.

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

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

Doseringsrekommendationer – hjärttransplantation

Profylax mot transplantatavstötning - vuxna

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

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

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

Profylax mot transplantatavstötning - barn

Tacni har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn.

Till patienter utan antikroppsinduktion, och när Tacni-behandlingen påbörjas intravenöst rekommenderas en initialdos på 0,03 – 0,05 mg/kg/dygn som kontinuerlig intravenös infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15 – 25 ng/ml takrolimus i helblod. Patienter skall överföras till

oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn från 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen.

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

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

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

Behandling av avstötning – vuxna och barn

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

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

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

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

Doseringsrekommendationer – avstötning, annat allogent transplanterat

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 iakttas när patienter överförs från ciklosporin till Tacni-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Tacni insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättande av Tacni. I kliniskt bruk har Tacni insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring till Tacni eftersom utsöndringen av ciklosporin kan påverkas.

Rekommenderade dalvärden för koncentrationer i helblod

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

Som hjälp för optimering av doseringen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga, inklusive semiautomatisk mikropartikelenzymimmunoassay (MEIA). Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis övervakas blodkoncentrationerna med immunologiska bestämningsmetoder.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under den tidiga post-operativa perioden. Vid oral dosering bör dalvärdena mätas ca 12 timmar efter senaste dos, alldeles före nästa dos. Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. Eftersom Tacni är ett läkemedel med lågt clearance kan det ta flera dagar innan förändringar i blodnivåer är märkbara. Dalvärdena för blodkoncentrationerna bör kontrolleras ungefär två gånger per vecka direkt efter transplantationen och därefter regelbundet vid underhållsbehandling. Dalvärdena i blod för takrolimus bör också övervakas efter förändring av dosnivå, vid ändring av immunsuppressiv behandling och vid samtidigt bruk av andra substanser som kan tänkas påverka takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5).

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.

Administreringsätt

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 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra makrolider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Substanser med potential för interaktion

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

CYP3A4-hämmare

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

Dosjustering måste ske utifrån varje patients enskilda situation. En omedelbar dossänkning vid behandlingens insättande kan behövas (se avsnitt 4.5).

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

CYP3A4-inducerare

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

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

P-glykoprotein

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

Växtbaserade produkter

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med Tacni på grund av risken för interaktioner som kan leda till minskade blodkoncentrationer för takrolimus och minskad effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt 4.5).

Övriga interaktioner

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

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

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

Vaccination

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

Nefrotoxicitet

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

Gastrointestinal sjukdom

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

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

Hjärtsjukdom

Vänsterkammarmhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit företrädesvis hos barn som haft dalvärden för takrolimus i blodet långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, speciellt små barn och patienter som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör dosreduktion för Tacni-behandlingen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka torsades de pointes. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iaktas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfött långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr-virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, inklusive hudcancer och Kaposi sarkom, har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). 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.

Kaposi sarkom, inklusive fall med aggressiv sjukdom och dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått takrolimus. I vissa fall har tillbakagång av Kaposi sarkom observerats efter att intensiteten av immunsuppressionen har minskats.

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.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, epileptiska anfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat 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.

Infektioner innefattande opportunistiska infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Tacni, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Patienter har även en ökad risk för hepatitinfektioner orsakade av virus (t.ex. reaktivering hepatit B och hepatit C, de novo infektioner av dessa samt hepatit E, som kan bli kronisk). Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd inklusive transplantatavstötning som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av lever- eller njurfunktion eller neurologiska symtom. Prevention och hantering ska vara enligt gängse kliniska riktlinjer.

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

Diagnosen TMA, inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), som ibland kan leda till njursvikt eller dödlig utgång, ska övervägas när patienter uppvisar hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Om TMA diagnosticeras krävs omgående behandling, och utsättning av takrolimus ska övervägas efter bedömning av den behandlande läkaren.

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

Ren erythrocyt aplasi

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

Hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metaboliska interaktioner

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

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

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

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

Läkemedel som interagerar med takrolimus

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Grapefrukt eller grapefruktjuice	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) (se avsnitt 4.4).	Undvik grapefrukt eller grapefruktjuice.
Ciklosporin	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda.	Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.4).
Läkemedel kända för att ha nefrotoxiska eller neurotoxiska effekter: aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, sulfametoxazol + trimetoprim,	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

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
NSAID, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet.		och andra biverkningar övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
Starka CYP3A4-hämmare: antitykotika (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. telitromycin, troleandomycin, klaritromycin, josamycin), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir och kombinationen ombitasvir och paritaprevir med ritonavir, med och utan användning av dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiska förstärkaren kobicistat och kinashämmarna idelalisib, ceritinib. Dessutom har starka interaktioner med makrolidantibiotikumet erytromycin observerats.	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. nefrotoxicitet, neurotoxicitet och QT-förlängning) vilket kräver noggrann övervakning (se avsnitt 4.4). 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. Effekten på takrolimuskoncentrationen i blodet kan kvarstå i flera dagar efter att den simultana administreringen är avslutad.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, överväg att utesluta takrolimusdosen den dag då den starka CYP3A4-hämmaren sätts in. Sätt in takrolimus igen nästa dag med en lägre dos baserat på takrolimuskoncentrationen i blodet. Förändringar i både takrolimusdos och/eller dosfrekvens ska individanpassas och justeras vid behov utifrån dalkoncentrationen av takrolimus, vilken ska fastställas vid insättande, kontrolleras med täta intervall under behandlingen (från och med de första dagarna) och utvärderas på nytt vid och efter utsättning av CYP3A4-hämmaren. Efter utsättning ska lämplig dos och dosfrekvens av takrolimus fastställas utifrån takrolimuskoncentrationen i blodet. Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare: antitykotika (t.ex. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin), kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol,	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning) (se avsnitt 4.4). En snabb ökning av takrolimuskoncentrationen kan uppstå.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod med täta intervall, från och med de första dagarna med samtidig administrering. Sänk takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirala medlen elbasvir/grazoprevir och glekaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirala medlet letermovir och tyrosinkinashämmarna nilotinib, krizotinib, imatinib och (kinesiska) växtbaserade produkter som innehåller extrakt av <i>Schisandra sphenanthera</i> .		och andra biverkningar noggrant.
<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 4.4).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusetdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Starka CYP3A4-inducerare: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt 4.4). Maximal effekt på takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppnås 1–2 veckor efter samtidig administrering. Effekten kan kvarstå 1–2 veckor efter att behandlingen avslutats.	Det rekommenderas att samtidig användning undviks. Om det inte kan undvikas kan en ökning av takrolimusetdosen vara nödvändig för vissa patienter. Förändringar i takrolimusetdos 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 takrolimusetdosen behöva justeras gradvis. Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Måttliga CYP3A4-inducerare: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin.	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Svaga CYP3A4-inducerare: flukloxacillin.	risken för avstötning (se avsnitt 4.4).	takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). 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 4.2). Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Cannabidiol (P-gp-hämmare)	Förhöjda nivåer av takrolimus i blodet har rapporterats vid samtidig användning av takrolimus med cannabidiol. Detta kan bero på hämning av intestinalt P-glykoprotein, vilket leder till ökad biotillgänglighet av takrolimus.	Samtidig administrering av takrolimus och cannabidiol ska utföras med försiktighet och med noggrann övervakning av biverkningar. Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Läkemedel som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner, t.ex. NSAID, perorala antikoagulantia, perorala antidiabetika.	Takrolimus binds i hög grad till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser som är kända för att ha hög affinitet för plasmaproteiner ska beaktas.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2).
Prokinetiska läkemedel: metoklopramid, cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.	Kan öka dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för allvarliga biverkningar (t.ex. neurotoxicitet och QT-förlängning).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och sänk takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka njurfunktionen, EKG beträffande QT-förlängning och andra biverkningar noggrant.
Underhållsdoser med kortikosteroider.	Kan minska dalkoncentrationen av takrolimus i helblod och öka risken för avstötning (se avsnitt 4.4).	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och öka takrolimusdosen vid behov (se avsnitt 4.2). Övervaka transplantatets funktion noggrant.
Höga doser prednisolon eller metylprednisolon.	Kan påverka takrolimuskoncentrationen i blodet (öka eller minska) vid administrering som behandling för akut avstötning.	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och justera takrolimusdosen vid behov.
Direktverkande antiviraler (DAA)	Kan påverka farmakokinetiken hos takrolimus genom att förändra leverfunktionen under	Övervaka dalkoncentrationerna av takrolimus i helblod och

Läkemedlets/substansens klass eller namn	Läkemedelsinteraktion	Rekommendationer avseende samtidig administrering
	behandling med DAA, relaterat till clearance av hepatitvirus. En minskning av takrolimuskoncentrationen i blodet kan uppstå. Den CYP3A4-hämmande effekten hos vissa direktverkande antiviraler kan dock motverka effekten eller leda till ökade koncentrationer av takrolimus i blodet.	justera takrolimusdosen vid behov för att säkerställa fortsatt effekt och säkerhet.

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

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

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 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, 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.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från kvinnor visar att takrolimus passerar över placenta. Det finns en risk för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (t.ex. incidens hos nyfödda på 7,2 %, dvs. 8 av 111) vilken tenderar att normaliseras spontant. Takrolimusbehandling kan 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 effekter på njurarna).

Resultat från en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning [EUPAS37025]

I en säkerhetsstudie efter godkännandet för försäljning analyserades 2 905 graviditeter från Transplant Pregnancy Registry International (TPRI) där man bedömde utfallet hos kvinnor som behandlades med takrolimus (383 rapporterade prospektivt, inklusive 247 njurtransplanterade patienter och 136 levertransplanterade patienter) och hos kvinnor som stod på andra immunsuppressiva medel. Baserat på begränsade data (289 prospektivt rapporterade graviditeter med exponering för takrolimus under den första trimestern) tydde studieresultaten inte på någon ökad risk för allvarliga missbildningar. En ökad förekomst av spontana aborter observerades hos kvinnor som behandlades med takrolimus jämfört med andra immunsuppressiva medel. Bland de njurtransplanterade patienterna fanns det även en ökad förekomst av havandeskapsförgiftning hos kvinnor som behandlades med takrolimus. Sammantaget fanns det dock inte tillräckligt med evidens för att dra slutsatser om risken för dessa utfall. Bland de njur- och levertransplanterade patienterna som exponerades för takrolimus var 45 %–55 % av deras levandefödda barn prematura, varav 75 %–85 % hade en normal födelsevikt för gestationsåldern. Liknande resultat observerades för andra immunsuppressiva medel, även om slutsatserna försvårades av begränsad evidens.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Många av biverkningarna nedan är reversibla och/eller svarar på dosminskning. Oral administrering verkar vara associerad med en lägre incidens av biverkningar jämfört med intravenös administrering. Biverkningarna presenteras nedan i fallande ordning enligt följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för infektioner (viral, bakteriella, svampinfektioner, protozoainfektioner) hos patienter som behandlas med takrolimus. Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma. CMV-infektion, nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion, har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Tacni.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

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

Blodet och lymfsystemet

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

Mindre vanliga: koagulopati, onormala koagulations- och blödningsanalyser. pancytopeni, neutropeni, trombotisk mikroangiopati

Sällsynta trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi

Ingen känd frekvens: sällsynt erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi, febril neutropeni

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

Sällsynta: hirsutism

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi

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

Mindre vanliga: dehydrering, hypoproteinemi, hyperfosfatemi, hypoglykemi

Psykiska störningar

Mycket vanliga: sömnsrubbigheter

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

Mindre vanliga: psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: tremor, huvudvärk

Vanliga:	kramper, medvetandestörningar, parestesier och dysestesier, perifera neuropatier, yrsel, nedsatt skrivförmåga, nervsjukdomar
Mindre vanliga:	koma, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, förlamning och pares, encefalopati, tal- och språkavvikelse, amnesi
Sällsynta:	hypertoni
Mycket sällsynta:	myasteni
Ingen känd frekvens:	posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

Ögon

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

Öron och balansorgan

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

Hjärtat

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

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga:	dyspné, sjukdomar i lungparenkym, pleuraexudat, faryngit, hosta, nästäppa och inflammationer
Mindre vanliga:	andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma

Sällsynta: andnödssyndrom (ARDS)

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré, illamående

Vanliga: inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala sår och perforation, gastrointestinala blödningar, stomatit och sårbildning, ascites, kräkningar, mag- och buksmärtor, tecken och symtom på dyspepsi, förstoppning, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring, gastrointestinala tecken och symtom

Mindre vanliga: paralytisk ileus, akut och kronisk pankreatit, gastroesofageal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken.

Sällsynta: subileus, pseudocystor i pankreas

Lever och gallvägar

Vanliga: kolestas och gulsot, hepatocellulär skada och hepatit, kolangit

Sällsynta: leverartärtrombos, venös ocklusiv leversjukdom

Mycket sällsynta: leversvikt, gallgångstenos

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning

Mindre vanliga: dermatit, fotosensitivitet

Sällsynta: toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)

Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, muskelspasmer, smärta i extremitet, ryggsmärta

Mindre vanliga: ledsjukdomar

Sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: nedsatt njurfunktion

Vanliga: njursvikt, akut njursvikt, oliguri, nekros i njurkanalerna, toxisk nefropati, rubbningar i urinvägarna, symtom i urinblåsa eller urinrör

Mindre vanliga: anuri, hemolytiskt uremiskt syndrom

Mycket sällsynta: nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

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

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

Sällsynta: törst, fall, tryck över bröstet, sår

Mycket sällsynta: ökad fettvävnad

Undersökningar

Mycket vanliga: onormala leverfunktionstester

Vanliga: ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

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

Mycket sällsynta: onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Nedsatt funktion hos primärt transplanterat

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

Beskrivning av speciella biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 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 gänsge 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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 lymfokgener.

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-hjälparcellberoende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin-2, 3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin-2 receptorn.

Resultat från publicerade studier av annan primär organtransplantation

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

Lungtransplantation

En interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, 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 avstötningfrekvensen 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 eftersträvarvärden på 12 till 15 ng/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningssreaktioner var högre i takrolimusgruppen

vid 6 månader 57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie på 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades till takrolimus (n=103) eller till ciklosporin (n=102). Den initiala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 ng/ml vid dag 5 och 5 till 10 ng/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr- (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 ng/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet.

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

Distribution och elimination

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

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

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalclearance (TBC) 2,25 l/h, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärtransplantationspatienter har totalclearance på 4,1 l/h, 6,7 l/h respektive 3,9 l/h observerats. Hos barn som genomgått levertransplantation är clearance ungefär fördubblat jämfört med hos vuxna levertransplantationspatienter. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation. Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medel-halveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

Metabolism och biotransformering

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

Utsöndring

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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. När Takrolimus administreras intrevänt som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0.1 till 1.0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 ng/ml vilket är mer än 6 gånger högre än genomsnittliga toppkoncentrationer som observerats med takrolimus i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Povidon K-30

Kroskarmellosnatrium (E 468)

Laktos

Magnesiumstearat

Kapselhölje

0.5 mg

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Gelatin

1 mg

Titandioxid (E 171)

Gelatin

5 mg

Titandioxid (E 171)

Röd järnoxid (E 172)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

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.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter öppnandet av aluminiumöverdrag: 1 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30° C.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC-Aluminium-blisterförpackning

10 kapslar per blister. Blisterna ligger tillsammans med ett torkmedel i en aluminiumpåse

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 50, 50 x 1, 60, 90 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 41552

1 mg: 41553

5 mg: 41554

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-12-16

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-25