

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 0,5 mg depotkapsler, hårde
Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde
Tacforius 3 mg depotkapsler, hårde
Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tacforius 0,5 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0,5 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel indeholder 53,725 mg lactose.

Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel indeholder 107,45 mg lactose.

Tacforius 3 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 3 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel indeholder 322,35 mg lactose.

Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde

Hver depotkapsel, hård, indeholder 5 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver kapsel indeholder 537,25 mg lactose og 0,0154 mg ponceau 4R.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hård (depotkapsel)

Tacforius 0,5 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler præget med "TR" på den lysegule kapseltop og med "0.5 mg" på den lysorange kapselbund.

Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler præget med "TR" på den hvide kapseltop og med "1 mg" på den lysorange kapselbund.

Tacforius 3 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler præget med ”TR” på den lysorange kapseltop og med ”3 mg” på den lysorange kapselbund.

Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler præget med ”TR” på den grå-røde kapseltop og med ”5 mg” på den lysorange kapselbund.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af transplantatafstødning hos voksne nyre- eller levertransplanterede patienter.

Behandling af transplantatafstødning der er resistent for behandling med andre immunsuppressive lægemidler hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Tacforius er en oral formulering af tacrolimus, som skal tages en gang daglig. Behandling med Tacforius kræver, at patienter omhyggeligt monitores af velkvalificeret og specielt uddannet personale. Kun læger med erfaring i immunsuppressiv behandling og behandling af organtransplanterede patienter bør ordinere dette lægemiddel og initiere ændringer i den immunsuppressive behandling.

Forskellige orale formuleringer af tacrolimus bør ikke substitueres uden klinisk overvågning. Utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution mellem forskellige orale formuleringer af tacrolimus med forskellige udløsningskarakteristika er farligt. Dette kan føre til transplantatafstødning eller øget forekomst af bivirkninger, herunder under- og overimmunsuppression på grund af klinisk relevante forskelle i systemisk eksponering for tacrolimus. Patienter bør fastholdes på én lægemiddelform af tacrolimus med det tilsvarende daglige dosisregime; ændringer i lægemiddelform eller regime bør kun ske under nøje supervision fra en transplantationsspecialist (se pkt. 4.4. og 4.8). Ved skift til andre lægemiddelformer uanset type bør terapeutisk monitorering og dosisjusteringer finde sted for at sikre, at systemisk eksponering for tacrolimus opretholdes.

Dosering

De anbefalede begyndelsesdoser angivet nedenfor er kun vejledende. Tacforius administreres rutinemæssigt sammen med andre immunsuppressive stoffer i den initiale, postoperative periode. Dosis kan variere afhængig af det valgte immunsuppressive regime. Doseringen af Tacforius bør primært baseres på en klinisk bedømmelse af afstødning og tolerans for hver enkelt patient vejledt af overvågninger af blodkoncentrationer (se nedenfor under ”Terapeutisk lægemiddelovervågning”). I tilfælde af tydelige kliniske tegn på afstødning, bør man overveje at ændre det immunsuppressive regime.

Hos *de novo* nyre- og levertransplanterede patienter var AUC_{0-24} af tacrolimus for depotkapslerne på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere, når den blev sammenlignet med en tilsvarende dosis af den umiddelbart udløste kapsel. På dag 4 var den systemiske eksponering for begge formuleringer, målt som dalværdi, sammenlignelig for både nyre- og levertransplanterede patienter. For at sikre en fyldestgørende eksponering i begyndelsen af den posttransplanterede periode anbefales det at overvåge tacrolimus' dalværdier omhyggeligt og hyppigt de første to uger med Tacforius efter transplantationen. Da tacrolimus er et stof med lav clearance, kan det tage flere dage, inden *steady state* opnås efter justering af dosis.

For at undertrykke transplantatafstødning skal immunsuppression vedligeholdes. Man kan derfor ikke angive nogen tidsbegrænsning for den orale behandling.

Profylakse mod nyretransplantatafstødning

Behandling med Tacforius bør påbegyndes med en dosis på 0,20 - 0,30 mg/kg/dag administreret én gang daglig om morgenen. Administrationen bør indledes inden for 24 timer efter afslutningen af operationen.

Doseringen af Tacforius reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i visse tilfælde muligt at seponere anden samtidig immunsuppressiv behandling, hvilket resulterer i Tacforius-monoterapi. Ændringer i patientens tilstand efter transplantation kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Profylakse mod levertransplantatafstødning

Behandling med Tacforius bør påbegyndes med en dosis på 0,10 - 0,20 mg/kg/dag administreret én gang daglig om morgenen. Administrationen bør indledes cirka 12 - 18 timer efter afslutningen af operationen.

Doseringen af Tacforius reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i visse tilfælde muligt at seponere anden samtidig immunsuppressiv behandling, hvilket resulterer i Tacforius-monoterapi. Forbedring i patientens tilstand efter transplantation kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjustering.

Omstilling af patienter behandlet med tacrolimuskapsler med umiddelbar udløsning til Tacforius

Transplanterede patienter på vedligeholdelsesdosis med kapsler med umiddelbar udløsning 2 gange daglig, som skal overføres til Tacforius én gang daglig, bør overføres på en 1:1 (mg:mg) total daglig basisdosis. Tacforius bør gives om morgenen.

Hos stabile patienter, som overførtes fra tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning (to gange daglig) til depotkapsler med tacrolimus (en gang daglig) i forholdet 1:1 (mg:mg) total daglig dosis, var den systemiske eksponering for tacrolimus (AUC_{0-24}) for depotkapsler med tacrolimus cirka 10 % lavere end for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning. Forholdet mellem dalværdierne (C_{24}) og systemisk eksponering (AUC_{0-24}) af depotkapsler med tacrolimus er sammenligneligt med det for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning. Ved omstilling fra tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning til depotkapsler med Tacforius bør tacrolimus-dalværdierne måles før omstillingen og inden for to uger efter omstillingen. Efter omstillingen bør tacrolimus' dalværdier overvåges, og om nødvendigt justeres dosis for at opretholde den systemiske eksponering. Dosis bør justeres for at sikre, at den systemiske eksponering opretholdes.

Skift fra behandling med ciclosporin til tacrolimus

Man bør udvise forsigtighed, når patienter skifter fra behandling med ciclosporin til tacrolimusbaseret behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administration af ciclosporin og tacrolimus kan ikke anbefales. Blodkoncentrationerne af ciclosporin og patientens tilstand skal tages i betragtning, før man indleder behandling med Tacforius. I tilfælde af forhøjede ciclosporin-blodkoncentrationer bør doseringen udsættes. I praksis kan behandling med tacrolimus starte 12 - 24 timer efter seponering af ciclosporinbehandlingen. Man bør fortsætte med at måle ciclosporins blodkoncentrationer efter skiftet, da ciclosporinets clearance kan være påvirket.

Afstødningssbehandling

Øgede doser af tacrolimus, supplerende kortikosteroidbehandling og indsættelse af korte behandlingsperioder med mono-/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Ved tegn på toksicitet såsom alvorlige hændelser (se pkt. 4.8) kan det være nødvendigt at reducere dosis af Tacforius.

Afstødningssbehandling efter nyre- eller levertransplantation

Ved overførelse til Tacforius én gang daglig fra andre immunsuppressive midler bør behandlingen påbegyndes med henholdsvis den anbefalede orale startdosis for nyre- og levertransplantater og dosisprofylakse for transplantatafstødning.

Afstødningsbehandling efter hjertetransplantation

Den initiale orale dosis på 0,15 mg/kg/dag bør gives én gang daglig om morgenen til patienter, som er blevet overført til Tacforius.

Afstødningsbehandling efter andre allotransplantater

Selvom der ikke er nogen klinisk erfaring med depotkapsler med tacrolimus hos lunge-, pancreas- eller intestinaltransplanterede patienter, er tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning blevet anvendt hos lungetransplanterede patienter med en initial oral dosis på 0,10 - 0,15 mg/kg/dag, i pancreastransplanterede patienter med en initial oral dosis på 0,2 mg/kg/dag og ved intestinaltransplantation med en initial dosis på 0,3 mg/kg/dag.

Terapeutisk lægemiddelovervågning

Dosering skal baseres primært på kliniske vurderinger af afstødning og tolerans hos den enkelte patient og ved overvågning af tacrolimusdalniveauet i fuldblod.

Som en hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunoassays til bestemmelse af koncentrationer af tacrolimus i fuldblod. Man skal være varsom med at sammenligne koncentrationer nævnt i publicerede undersøgelser med individuelle værdier i klinikken, uden at vide hvilket assay og hvilken metode der blev benyttet. I nuværende klinisk praksis måles koncentrationer i fuldblod med immunoassay-metoder. Forholdet mellem tacrolimusdalniveauerne (C_{24}) og systematisk eksponering (AUC_{0-24}) er sammenligneligt for de to formuleringer med depotkapsler med tacrolimus og tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning.

Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør måles under den postoperative fase. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør tages ca. 24 timer efter Tacforiusdosering, umiddelbart før næste dosering. Det anbefales at overvåge koncentrationsdalniveauerne hyppigt de to første uger efter transplantation og at følge op med periodisk overvågning under vedligeholdelsesbehandlingen. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationerne i blodet bør også monitoreres nøje i følgende tilfælde: ved overgang fra tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning til Tacforius, ved dosisjusteringer, ved ændring i den immunsuppressive behandling samt ved administration sammen med stoffer, som kan ændre koncentrationen af tacrolimus i fuldblod (se pkt. 4.5). Målingernes hyppighed bør afhænge af det kliniske behov. Da tacrolimus er et lægemiddelstof med lav clearance, kan det tage adskillige dage efter en dosisjustering af Tacforius, før den ønskede *steady state* er opnået.

Data fra kliniske undersøgelser viser, at behandlingen forløber godt hos de fleste patienter, hvis tacrolimus' bloddalkoncentrationer holdes under 20 ng/ml. Det er imidlertid også nødvendigt at tage den kliniske tilstand i betragtning ved vurdering af blodkoncentrationerne. I klinisk praksis har dalværdierne for koncentrationer i fuldblod generelt ligget fra 5 - 20 ng/ml for levertransplanterede og fra 10 - 20 ng/ml for nyre- og hjertetransplanterede i den tidlige postoperative periode. Efterfølgende har koncentrationerne i fuldblod generelt ligget på 5 - 15 ng/ml for lever-, nyre- og hjertetransplanterede patienter ved vedligeholdelsesbehandling.

Specielle patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion for at holde bloddalkoncentrationerne af tacrolimus inden for de anbefalede grænser.

Nedsat nyrefunktion

Da farmakokinetikken for tacrolimus er uafhængig af nyrefunktionen (se pkt. 5.2), er dosisjustering ikke nødvendig. Imidlertid anbefales det at overvåge nyrefunktionen omhyggeligt på grund af den

potentielle nefrotoksicitet (inkl. målinger af serum-kreatininkoncentrationer, beregning af kreatinin-clearance og kontrol af diurese).

Race

Sammenlignet med kaukasiske patienter, kan det være nødvendigt med en højere dosis af tacrolimus til sorte patienter for at opretholde samme dalniveau.

Køn

Der er ikke evidens for at mandlige og kvindelige patienter kræver forskellig dosis for at opretholde samme dalniveau.

Ældre

På nuværende tidspunkt er der intet, der tyder på, at doseringen skal justeres hos ældre.

Pædiatrisk population

Tacforius' sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger begrænsede data, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Tacforius er en oral formulering af tacrolimus, som skal tages en gang daglig. Det anbefales, at den daglige orale dosis af Tacforius administreres én gang daglig om morgenen. Tacforius depotkapsler, hårde, bør tages umiddelbart efter, at de er taget ud af blisterkortet. Patienter bør informeres om ikke at indtage tørremidlet. Kapslerne skal synkes hele med væske (helst vand). Tacforius bør som regel indtages på tom mave eller mindst 1 time før eller 2-3 timer efter et måltid for at opnå maksimal absorption (se pkt 5.2). En glemt dosis om morgenen bør indtages så hurtigt som muligt den samme dag. Der må ikke tages dobbelt dosis den næste morgen.

Til patienter, som ikke kan tage oral medicin i den umiddelbare posttransplanterede periode, kan tacrolimusbehandlingen påbegyndes intravenøst (se produktresuméet for tacrolimus 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) med en dosis på cirka 1/5 af den anbefalede orale dosis til den tilsvarende indikation.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for andre makrolider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af umiddelbart udløste eller depotformuleringer af tacrolimus, er set. Dette har ført til alvorlige bivirkninger herunder transplantatafstødning eller andre bivirkninger, som mulig konsekvens af enten over- eller undereksposering for tacrolimus. Patienter bør fastholdes på én lægemiddelform af tacrolimus med det tilsvarende daglige dosisregime; ændringer i lægemiddelform eller regime bør kun ske under nøje supervision fra en transplantationsspecialist (se pkt. 4.2. og 4.8).

Tacforius anbefales ikke til børn under 18 år på grund af begrænsede sikkerheds- og virkningsdata.

Til behandling af afstødning af allograft hos voksne patienter, som er resistente over for andre immunsuppressive lægemidler, er de kliniske data endnu ikke tilgængelige for depotformuleringen af tacrolimus.

Der er endnu ingen kliniske data tilgængelige for depotformulering af tacrolimus ved profylaktisk behandling mod transplantatafstødning hos hjertetransplanterede voksne.

I den første postoperative periode kontrolleres regelmæssigt med måling af blodtryk, EKG, neurologisk status og synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (specielt kalium), lever- og nyrefunktion, hæmatologiske parametre, koagulationsstatus og plasmaprotein. Man skal overveje at justere den immunsuppressive behandling, hvis der forekommer klinisk relevante ændringer.

Stoffer med interaktionspotentiale

CYP3A4-hæmmere eller -induktorer må kun administreres sammen med tacrolimus efter konsultation med en transplantationsspecialist på grund af risikoen for lægemiddelinteraktioner, som kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder afstødning eller toksicitet (se pkt. 4.5).

CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af CYP3A4-hæmmere kan øge blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder nefrotoksicitet, neurotoksicitet og QT-forlængelse. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere (såsom ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin, clarithromycin eller josamycin) og tacrolimus bør undgås. Hvis det ikke kan undgås, bør tacrolimus' blodkoncentration overvåges hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponeering. Nyrefunktionen, EKG, herunder QT-intervallet, og patientens kliniske tilstand skal også monitoreres nøje.

En dosisjustering skal baseres på den enkelte patients situation. Der kan være behov for en øjeblikkelig dosisreduktion på det tidspunkt, hvor behandlingen indledes (se pkt. 4.5).

Ligeledes kan seponering af CYP3A4-hæmmere påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed medføre subterapeutiske blodkoncentrationer af tacrolimus, og dette kræver derfor tæt monitorering samt supervision fra en transplantationsspecialist.

CYP3A4-induktorer

Samtidig brug af CYP3A4-induktorer kan reducere blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket potentielt kan øge risikoen for transplantatafstødning. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer (såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin) og tacrolimus bør undgås. Hvis det ikke kan undgås, skal blodkoncentrationen af tacrolimus monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponeering. Transplantatfunktionen skal også monitoreres nøje (se pkt. 4.5).

Ligeledes kan seponering af CYP3A4-induktorer påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed medføre supraterapeutiske blodkoncentrationer af tacrolimus, og dette kræver derfor tæt monitorering samt supervision fra en transplantationsspecialist.

P-glykoprotein

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af tacrolimus med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein, da dette kan medføre en stigning i indholdet af tacrolimus. Indholdet af tacrolimus i fuldblod og patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af tacrolimus (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler

Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), eller anden naturmedicin bør undgås ved behandling med tacrolimus pga. risikoen for interaktioner, som kan medføre enten et fald i blodkoncentrationen af tacrolimus og reduceret terapeutisk effekt af tacrolimus eller en stigning i blodkoncentrationen af tacrolimus og risiko for tacrolimustoksicitet (se pkt. 4.5).

Andre interaktioner

Kombinationsbehandling med ciclosporin og tacrolimus bør undgås, og der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tacrolimus, som tidligere har fået ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Undgå høj kaliumindtagelse og kaliumbesparende diuretika (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af tacrolimus og stoffer med neurotoksisk effekt kan øge risikoen for disse bivirkninger (se pkt. 4.5).

Vaccination

Immunsuppressiva kan påvirke responset på vaccinationer, der under behandling med tacrolimus kan være mindre effektive. Brug af levende, afsvækkede vacciner skal undgås.

Nefrotoksicitet

Tacrolimus kan medføre nedsat nyrefunktion hos patienter efter transplantation. Akut nyreinsufficiens uden aktiv indgriben, kan udvikle sig til kronisk nyreinsufficiens. Patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres tæt, da det kan være nødvendigt at reducere tacrolimusdosis. Risikoen for nefrotoksicitet kan øges, når tacrolimus administreres samtidig med lægemidler, der forbindes med nefrotoksicitet (se pkt. 4.5). Samtidig brug af tacrolimus og lægemidler, som vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Når samtidig administration ikke kan undgås, skal dalblodniveaueet for tacrolimus og nyrefunktionen monitoreres tæt, og en dosisreduktion skal overvejes, hvis der forekommer nefrotoksicitet.

Gastrointestinale tilstande

Gastrointestinal perforation er rapporteret hos patienter behandlet med tacrolimus. Da gastrointestinal perforation er en væsentlig klinisk hændelse, der kan føre til en alvorlig eller livstruende tilstand, bør passende behandling overvejes umiddelbart efter, mistænkte symptomer eller tegn opstår.

Da blodkoncentrationen af tacrolimus kan ændres signifikant efter diarré, anbefales det at overvåge tacrolimuskoncentrationerne ekstra nøje i forbindelse med diarré.

Hjertesygdomme

Ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum, rapporteret som kardiomyopati, er blevet observeret hos patienter, som er blevet behandlet med tacrolimus med umiddelbar udløsning i enkelte tilfælde, og kan også forekomme i forbindelse med tacrolimus som depot. De fleste tilfælde har været reversible og er forekommet ved tacrolimusbloddalkoncentrationer, der har været langt højere end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere hjertelidelse, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, væskeretention og ødem. Derfor skal patienter i risikogruppen, og patienter i intensiv immunsuppression kontrolleres med f.eks. ekkokardiografi eller EKG før og efter transplantation (f.eks. efter 3 måneder i begyndelsen af behandlingen og igen efter 9 - 12 måneder). Ved tegn på anomalier bør man overveje at reducere doseringen af Tacforius eller skifte til en anden immunsuppressiv behandling. Tacrolimus kan forlænge QT-intervallet og forårsage *torsades de pointes*. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse, herunder patienter med en personlig eller familiær disposition for QT-forlængelse, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmi eller elektrolytforstyrrelser. Forsigtighed bør også udvises hos patienter, som er diagnosticeret med eller mistænkes for at have medfødt lang QT-syndrom eller erhvervet QT-forlængelse, eller patienter, som samtidig får behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, inducere elektrolytforstyrrelser eller øge tacrolimuseksponeringen (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferative tilstande og maligniteter

Hos patienter, der er blevet behandlet med tacrolimus, er der observeret udvikling af Epstein-Barr-Virus (EBV)-associerede lymfoproliferative tilstande (se pkt. 4.8). En kombination af immunsuppressiva – såsom antilymfocytiske antistoffer (f.eks. basiliximab, daclizumab) administreret samtidig – øger risikoen for EBV-associerede, lymfoproliferative sygdomme. Der er rapporteret om øget risiko for udvikling af lymfoproliferative lidelser hos EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative patienter. Derfor bør EBV-VCA-serologien for denne patientgruppe være klarlagt inden behandling med Tacforius. Under behandlingen bør man overvåge EBV-PCR nøje. Positiv EBV-PCR kan strække sig over måneder og indikerer *per se* ikke lymfoproliferativ sygdom eller lymfom.

Som ved andre potente immunsuppressive midler er risikoen for sekundær cancer ukendt (se pkt. 4.8).

Da behandling med immunsuppressive midler øger risikoen for maligne hudlidelser, bør eksponering for sollys eller UV-lys begrænses ved at benytte passende beskyttende beklædning og ved brug af solbeskyttende cremer med høj faktorværdi.

Infektioner, herunder opportunistiske infektioner

Patienter behandlet med immunsuppressiva, herunder tacrolimus, har en øget risiko for infektioner, herunder opportunistiske infektioner (bakteriel, fungal, viral og protozoal), såsom CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati og JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienterne har desuden en øget risiko for infektion med viral hepatitis (f.eks. reaktivering af infektion og *de novo*-infektion med hepatitis B og C samt hepatitis E, som kan blive kronisk). Disse infektioner er ofte forbundet med en høj total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, herunder graftafstødning, som lægerne bør overveje i differentialdiagnosticeringen af immunsupprimerede patienter med forringet lever- eller nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Forebyggelse og håndtering bør være i overensstemmelse med passende klinisk vejledning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Det er rapporteret, at patienter, der får behandling med tacrolimus, udvikler posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES). Hvis patienter, der tager tacrolimus, får symptomer, der indikerer PRES, som for eksempel hovedpine, forandret mentaltilstand, krampeanfald og synsforstyrrelser, bør der udføres en radiologisk undersøgelse (f.eks. MRI). Hvis PRES diagnosticeres, tilrådes det, at der udføres passende blodtryks- og anfaldskontrol, samt at systemisk tacrolimus omgående afbrydes. De fleste patienter kommer sig fuldstændigt, efter at der er truffet passende foranstaltninger.

Øjensygdomme

Øjensygdomme, der i nogle tilfælde udvikler sig til synstab, er rapporteret hos patienter i behandling med tacrolimus. I nogle tilfælde er der rapporteret, at det gik over ved skift til alternativ immunsuppression. Patienterne bør rådes til at indberette ændringer i synets skarphed, ændringer i farvesynet, sløret syn eller defekter i synsfeltet, og i sådanne tilfælde anbefales hurtig vurdering med henvisning til en øjenlæge efter behov.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (inklusive hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS) and trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)).

Diagnosen af TMA inklusive trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), der undertiden medfører nyresvigt eller fatalt udfald, bør overvejes hos patienter, der udviser hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, træthed, fluktuerende neurologisk manifestation, nedsat nyrefunktion og feber. Hvis TMA diagnosticeres, er omgående behandling nødvendig, og seponering af tacrolimus bør overvejes efter den behandlende lægens skøn.

Samtidig administration af tacrolimus og *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-hæmmere (f.eks. sirolimus og everolimus) kan øge risikoen for trombotisk mikroangiopati (inklusive hæmolytisk uræmisk syndrom og trombotisk trombocytopenisk purpura).

Pure red cell aplasia

Tilfælde af *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) er blevet indberettet for patienter i behandling med tacrolimus. Alle patienter havde risikofaktorer for PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggende sygdom eller samtidig behandling med lægemidler associeret med PRCA.

Særlige populationer

Der er begrænset erfaring med ikke-kaucasiske patienter og patienter med forhøjet immunologisk risiko (f.eks. retransplantation, påvisning af panelreaktive antistoffer (PRA)).

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kraftigt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

- *Lactose*
Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.
- *Ponceau 4R*.
Dette kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Der er også vist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i den intestinale væg. Samtidig brug af lægemidler eller naturlægemidler, der vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke tacrolimus' metabolisme og derved nedsætte eller øge tacrolimusblodkoncentrationerne. Ligeledes kan seponering af sådanne produkter eller naturlægemidler påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed blodkoncentrationen af tacrolimus.

Farmakokinetiske studier har indikeret, at stigningen i blodkoncentrationen af tacrolimus ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere hovedsageligt skyldes den øgede orale biotilgængelighed af tacrolimus på grund af hæmning af gastrointestinal metabolisme. Effekten på leverclearance er mindre udtalt.

Det anbefales kraftigt at monitorere tacrolimus' blodkoncentration nøje under supervision af en transplantationsspecialist, såvel som at monitorere for transplantatfunktion, QT-forlængelse (med EKG), nyrefunktionen og andre bivirkninger, herunder neurotoksicitet, ved samtidig brug af lægemidler, som kan ændre CYP3A4-metaboliseringen, og om nødvendigt at justere eller afbryde tacrolimusdosis for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering (se pkt. 4.2 og 4.4). Ligeledes skal patienterne monitoreres tæt, når de bruger tacrolimus samtidig med flere stoffer, der påvirker CYP3A4, da indvirkningen på eksponering for tacrolimus kan forstærkes eller modvirkes.

De lægemidler, der har indvirkning på tacrolimus, er angivet i tabellen nedenfor. Eksemplerne på lægemiddelinteraktioner er ikke altomfattende eller udtømmende, og derfor skal mærkningen på alle lægemidler, der administreres sammen med tacrolimus, konsulteres for information om metaboliseringsvej, interaktionsveje, potentielle risici og specifikke handlinger, der skal overholdes i forbindelse med samtidig administration.

Lægemidler med indvirkning på tacrolimus

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Grapefrugt eller grapefrugtjuice	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) (se pkt. 4.4).	Undgå grapefrugt eller grapefrugtjuice
Ciclosporin	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus. Derudover kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet.	Samtidig anvendelse af ciclosporin og tacrolimus skal undgås (se pkt. 4.4).
Produkter med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt: aminoglycosider, gyrase-hæmmere, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir, aciclovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kan forstærke den nefrotoksiske eller neurotoksiske effekt af tacrolimus.	Samtidig anvendelse af tacrolimus og lægemidler, der vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal nyrefunktionen og andre bivirkninger monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov.
Stærke CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), hiv-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen af ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forstærker cobicistat og kinasehæmmerne idelalisib, ceritinib. Stærke interaktioner er også observeret med macrolidantibiotikummet erythromycin.	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksicitet, neurotoksicitet, QT-forlængelse), hvilket kræver tæt monitorering (se pkt. 4.4). Der kan forekomme hurtige og skarpe stigninger i tacrolimusniveauet, allerede inden for 1-3 dage efter samtidig administration, på trods af øjeblikkelig reduktion af tacrolimusdosis. Den samlede eksponering for tacrolimus kan stige > 5 gange. Når der administreres kombinationer med ritonavir samtidig, kan tacrolimuseksponeringen stige > 50 gange. Næsten alle patienter kan have brug for en reduktion i tacrolimusdosis, og midlertidig afbrydelse af behandling med tacrolimus kan også være nødvendig. Indvirkningen på blodkoncentrationerne af tacrolimus kan vare ved i flere	Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal det overvejes at springe tacrolimusdosis over på dagen, hvor den stærke CYP3A4-hæmmer initieres. Genoptag tacrolimus den næste dag i nedsat dosis, baseret på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Ændringer i både tacrolimusdosis og/eller doseringsfrekvens individualiseres og justeres efter behov på baggrund aftacrolimusdalkoncentrationer, som skal vurderes ved start, monitoreres hyppigt i hele forløbet (begyndende inden for de første dage) og vurderes igen ved og efter afslutning af CYP3A4-hæmmeren. Efter afslutningen skal dosis og doseringshyppighed for tacrolimus baseres på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	dage efter afslutning af den samtidige administration.	
Moderate eller svage CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. azithromycin), calciumkanalblokkere (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale midler elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirale middel letermovir og tyrosinkinasehæmmerne nilotinib, crizotinib og imatinib og (kinesisk) naturmedicin indeholdende ekstrakt af Schisandra sphenanthera	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) (se pkt. 4.4). Der kan forekomme en hurtig stigning i tacrolimusniveauet.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter den samtidige administration. Reducér tacrolimusdosis efter behov (se pkt. 4.2). Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.
Det er påvist in vitro, at de følgende stoffer er potentielle hæmmere af tacrolimus' metabolisme: bromocriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephenytoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, quinidin, tamoxifen	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) (se pkt. 4.4).	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov (se pkt. 4.2). Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.
Stærke CYP3A4-induktorer: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan reducere fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning (se pkt. 4.4). Den maksimale påvirkning af blodkoncentrationerne af tacrolimus kan opnås 1-2 uger efter samtidig administration. Påvirkningen kan vare ved i 1-2 uger efter afslutning af behandlingen.	Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis det ikke kan undgås, kan patienter kræve en øget tacrolimusdosis. Ændringer i tacrolimusdosis skal individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusalkoncentrationerne, som skal vurderes ved initiering, monitoreres hyppigt under hele behandlingen (begyndende inden for de første dage) og igen vurderes ved og efter afslutningen af CYP3A4-induktoren. Når brugen af CYP3A4-induktor er afsluttet, kan det være nødvendigt at justere tacrolimusdosis gradvist.

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
		Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Moderate CYP3A4-induktorer: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin, svage CYP2A4-induktorer, flucloxacillin	Kan reducere fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning (se pkt. 4.4).	Fuldblodsalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov (se pkt. 4.2). Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Caspofungin	Kan reducere fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning. Interaktionsmekanismen er ikke fastlagt.	Fuldblodsalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov (se pkt. 4.2). Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Cannabidiol (Pgp-hæmmer)	Ved samtidig anvendelse af tacrolimus med cannabidiol er der rapporteret om forhøjet indhold af tacrolimus i blodet. Dette kan skyldes øget biotilgængelighed af tacrolimus som følge af hæmning af det intestinale P-glykoprotein.	Ved samtidig administration af tacrolimus og cannabidiol bør der udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg tacrolimusdalkoncentrationen i fuldblod, og juster om nødvendigt dosen af tacrolimus (se pkt. 4.2 og 4.4).
Produkter med kendt høj affinitet for plasmaproteiner, f.eks.: NSAID, orale antikoagulantia, orale antidiabetika	Tacrolimus er i høj grad bundet til plasmaproteiner. Mulige interaktioner med andre aktive stoffer med kendt høj affinitet for plasmaproteiner skal tages i betragtning.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov (se pkt. 4.2).
Prokinetiske midler: metoclopramid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroxid	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse).	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov (se pkt. 4.2). Nyrefunktionen skal monitoreres tæt, og der skal monitoreres for QT-forlængelse med EKG og for andre bivirkninger.
Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider	Kan reducere fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning (se pkt. 4.4).	Fuldblodsalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov (se pkt. 4.2). Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Høj dosis af prednisolon eller methylprednisolon	Kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus (stigning eller fald) ved administration til behandling af akut afstødning.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov.

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Direkte virkende antiviral (DAA)-behandling	Kan påvirke tacrolimus' farmakokinetik via ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, hvilket er relateret til clearance af hepatitisvirus. Der kan forekomme et fald i tacrolimusblodkoncentrationen . Det CYP3A4-hæmmende potentiale af nogle DAA'er kan imidlertid modvirke denne effekt eller føre til øget blodkoncentration af tacrolimus.	Fuldblodsalkalokoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov for at sikre fortsat virkning og sikkerhed.

Samtidig administration af tacrolimus og mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus og everolimus) kan øge risikoen for trombotisk mikroangiopati (inklusiv hæmolytisk uræmisk syndrom og trombotisk trombocytopenisk purpura) (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan give hyperkaliæmi eller forstærke en allerede eksisterende hyperkaliæmi, bør høj kaliumindtagelse eller kaliumbesparende diuretika (f.eks. amilorid, triameteren eller spironolacton) undgås (se pkt. 4.4). Der skal udvises forsigtighed, når tacrolimus administreres sammen med andre lægemidler, der øger serumkalium, såsom trimethoprim og cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim er kendt for at virke som et kaliumbesparende diuretikum som amilorid. Tæt monitorering af serumkalium anbefales.

Effekt af tacrolimus på andre lægemidlers metabolisme

Da tacrolimus er en kendt CYP3A4-hæmmer vil samtidig brug af tacrolimus påvirke metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Ciclosporins halveringstid er forlænget ved samtidig administration af tacrolimus. Yderligere kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet. Af disse grunde kan det ikke anbefales at administrere ciclosporin sammen med tacrolimus, og man bør udvise forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere er blevet behandlet med ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tacrolimus øger blodkoncentrationen af fenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaseret kontraception med øget hormoneksponering til følge, skal valg af prævention ske med omtanke.

Der er begrænset erfaring med interaktioner mellem tacrolimus og statiner. Kliniske data tyder på, at statinernes farmakokinetik stort set er uændret ved samtidig administration af tacrolimus.

Data fra dyreundersøgelser har vist, at tacrolimus kunne nedsætte clearance og forøge halveringstiden af pentobarbital og antipyrin.

Mycophenolsyre. Der bør udvises forsigtighed ved skift af kombinationsbehandling fra ciclosporin, der interfererer med enterohepatisk recirkulation af mycophenolsyre, til tacrolimus, som ikke har denne effekt, da det kan medføre ændringer i eksponering for mycophenolsyre. Aktive stoffer, der interfererer med mycophenolsyres enterohepatiske cyklus kan potentielt reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolsyre. Terapeutisk lægemiddelmonitorering af mycophenolsyre kan være relevant ved skift fra ciclosporin til tacrolimus eller vice versa.

Immunsuppressiva kan påvirke respons på vaccinationer, der under behandling med tacrolimus kan vise sig mindre effektive. Brug af levende, afsvækkede vacciner skal undgås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Humane data viser, at tacrolimus passerer placenta. Begrænsede data fra organtransplanterede recipienter, der sammenligner tacrolimus med andre immunsuppressive midler, viser ingen tegn på øget risiko for bivirkninger på graviditetsforløbet eller resultatet heraf ved behandling med tacrolimus. Imidlertid er tilfælde af spontane aborter blevet rapporteret. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt andre relevante epidemiologiske data.

Behandling med tacrolimus kan overvejes til gravide kvinder, når der ikke findes andre sikre alternativer, og de opnåede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret. I tilfælde af eksponering *in utero* anbefales det at overvåge den nyfødte for tacrolimusbivirkninger (især effekt på nyrerne). Der er risiko for præmatur fødsel (< 37 uger) (forekom ved 66 ud af 123 fødsler, dvs. 53,7 %; dog viste data, at størstedelen af de nyfødte havde normal fødselsvægt for deres gestationsalder) såvel som hyperkaliæmi hos den nyfødte (forekomst hos 8 ud af 111 nyfødte, dvs. 7,2 %), hvilket dog normaliseres spontant.

Tacrolimus udviser embryo/føtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser, som var toksiske for moderen (se pkt. 5.3).

Amning

Data viser, at tacrolimus udskilles i human mælk. Da man ikke kan udelukke skadelige virkninger på fosteret, bør kvinder i behandling med Tacforius ikke amme.

Fertilitet

En negativ effekt af tacrolimus på den mandlige fertilitet i form af reduceret spermantal og motilitet blev observeret hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tacrolimus kan give visuelle og neurologiske forstyrrelser. Denne effekt kan forøges, hvis tacrolimus administreres sammen med alkohol.

Der er ikke foretaget undersøgelser af tacrolimus' virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Det er vanskeligt at fastslå bivirkningsprofilen ved immunsuppressiv behandling som følge af den tilgrundliggende lidelse og samtidig indtagelse af flere andre lægemidler.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (forekommer hos >10 % af patienterne) er tremor, nyreinsufficiens, hyperglykæmi, diabetes mellitus, hyperkaliæmi, infektioner, hypertension og insomnia.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningernes frekvens er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Infektioner og parasitære sygdomme

Som det er tilfældet ved behandling med andre potente immunsuppressive midler, øger behandlingen med tacrolimus patienternes modtagelighed for infektioner (virus, bakterier, svampe, protozoer). Forløbet af eksisterende infektionssygdomme kan forværres. Systemiske såvel som lokale infektioner kan forekomme.

Tilfælde af CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati og JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapporteret hos patienter, der har fået behandling med immunsuppressorer, herunder depotkapsler med tacrolimus.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Patienter i immunsuppressiv behandling har en øget risiko for at få maligne lidelser. Benigne og maligne neoplastiske lidelser herunder EBV-associerede lymfoproliferative lidelser og maligne tilstande i huden er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med tacrolimus.

Blod- og lymfesystem

Almindelig:	anæmi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser af røde blodlegemer, leukocytose
Ikke almindelig:	koagulationsforstyrrelser, pancytopeni, neutropeni, unormale koagulations- og blødningsanalyser, trombotisk mikroangiopati
Sjælden:	trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinæmi
Ikke kendt:	<i>pure red cell aplasia</i> , agranulocytose, hæmolytisk anæmi, febril neutropeni

Immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaktioner er observeret hos patienter, der fik tacrolimus (se pkt. 4.4)

Det endokrine system

Sjælden:	hirsutisme
----------	------------

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig:	diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkaliæmi
Almindelig:	metabolisk acidose, andre elektrolytforstyrrelser, hyponatriæmi, hypervolæmi, hyperurikæmi, hypomagnesæmi, hypokaliæmi, hypokalciæmi, nedsat appetit, hyperkolesterolemie, hyperlipidæmi, hypertriglyceridæmi, hypofosfatæmi
Ikke almindelig:	dehydrering, hypoglykæmi, hypoproteinæmi, hyperfosfatæmi

Psykiske forstyrrelser

Meget almindelig:	insomnia
Almindelig:	konfusion og desorientering, depression, angstsymptomer, hallucinationer, mentale lidelser, nedtrykthed, følelsesmæssig labilitet, mareridt
Ikke almindelig:	psykotiske forstyrrelser

Nervesystemet

Meget almindelig:	hovedpine, tremor
Almindelig:	forstyrrelser i nervesystemet, krampeanfald, bevidsthedsforstyrrelser, perifer neuropati, svimmelhed, paræstesier og dysæstesier, nedsat skriveevne
Ikke almindelig:	encefalopati, blødning i centralnervesystemet og cerebrovaskulære anfald, koma, tale- og sprogforstyrrelser, paralyse og pareser, amnesi
Sjælden:	hypertoni
Meget sjælden:	myasteni
Ikke kendt:	posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Øjne

Almindelig:	øjenlidelser, sløret syn, fotofobi
Ikke almindelig:	katarakt
Sjælden:	blindhed

Ikke kendt: optisk neuropati

Øre og labyrint

Almindelig: tinnitus
Ikke almindelig: hypoacusis
Sjælden: neurosensorisk døvhed
Meget sjælden: nedsat hørelse

Hjerte

Almindelig: iskæmiske koronararteriesygdomme, takykardi
Ikke almindelig: hjertesvigt, ventrikulære arytmier og hjertestop, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, ventrikulær hypertrofi, palpitationer
Sjælden: perikardial ekssudation
Meget sjælden: *torsades de pointes*

Vaskulære sygdomme

Meget almindelig: hypertension
Almindelig: tromboemboliske og iskæmiske tilstande, vaskulært betinget nedsat blodtryk, blødning, perifere kredsløbsforstyrrelser
Ikke almindelig: dyb venetrombose, shock, infarkt

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: lidelse i lungeparenkymet, dyspnø, pleura-effusion, hoste, faryngitis, tilstopning og inflammation i næsen
Ikke almindelig: nedsat åndedrætsfunktion, lidelse i luftvejene, astma
Sjælden: akut respiratory distress syndrome

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: diarré, kvalme
Almindelig: symptomer fra mave-tarmkanalen, opkastning, abdominale og gastrointestinale smerter, inflammatoriske lidelser i mave-tarm-kanalen, blødning i mave-tarm-kanalen, ulceration og perforation i mave-tarm-kanalen, ascites, ulcerøs stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens, oppustethed, tynd afføring
Ikke almindelig: akut og kronisk pancreatitis, paralytisk ileus, gastroøsofagal refluks, nedsat tømning af mavesækken
Sjælden: pseudocyster i pancreas, subileus

Lever og galdeveje

Almindelig: galdegangssygdomme, skade på leverceller og hepatitis, colestase og gulsot
Sjælden: veneokklusiv leversygdom, trombose i leverarterie
Meget sjælden: leversvigt

Hud og subkutane væv

Almindelig: udslæt, pruritus, alopeci, akne, svedudbrud
Ikke almindelig: dermatitis, fotosensibilisering
Sjælden: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
Meget sjælden: Stevens-Johnsons syndrom

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: artralgi, rygsmerter, muskelspasmer, smerter i ekstremiteterne
Ikke almindelig: ledproblemer
Sjælden: nedsat mobilitet

Nyre og urinveje

Meget almindelig: nyreinsufficiens

Almindelig:	nyresvigt, akut nyresvigt, toksisk nefropati, renal tubulær nekrose, vandladningsproblemer, oliguri, symptomer fra blære og urinveje
Ikke almindelig:	hæmolytisk uræmisk syndrom, anuri
Meget sjælden:	nefropati, hæmaturi

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig:	dysmenoré og uterin blødning
------------------	------------------------------

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig:	feber, smerter og ubehag, asteni, ødem, ændret opfattelse af kropstemperatur
Ikke almindelig:	influenzalignende symptomer, nervøsitet, fremmedfølelse, multiorgansvigt, trykken for brystet, temperaturintolerans
Sjælden:	fald (kortvarig tab af balance), ulcus, trykken for brystet, tørst
Meget sjælden:	øget fedtvæv

Undersøgelser

Meget almindelig:	unormale leverfunktionstests
Almindelig:	stigning i basisk fosfatase, vægtøgning
Ikke almindelig:	forhøjet amylase, EKG-forandringer, forandringer i hjerterytme og puls, vægttab, forhøjet blodlactatdehydrogenase
Meget sjælden:	unormalt ekkokardiogram, EKG med QT-forlængelse

Traumer, forgiftning og behandlingskomplikationer

Almindelig:	nedsat funktion af transplantat
-------------	---------------------------------

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af umiddelbart udløste eller depotformuleringer af tacrolimus, er set. Et antal relaterede sager med transplantaafstødning er rapporteret (frekvensen kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Smerte i ekstremiteterne er blevet beskrevet i en række offentliggjorte casestudier som del af Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS). Dette fremstår typisk som en bilateral og symmetrisk, svær stigende smerte i underekstremiteterne og kan være associeret med supratherapeutiske niveauer af tacrolimus. Syndromet kan reagere på reduktion af tacrolimusdosis. I nogle tilfælde var det nødvendigt at skifte til alternativ immunosuppression.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering er begrænset. Der er blevet rapporteret adskillige tilfælde af utilsigtet overdosering med tacrolimus som: Tremor, hovedpine, kvalme og opkastninger, infektioner, urticaria, letargi og forhøjet blodurinstof, serumkreatinin og alanin-aminotransferase.

Der findes ingen specifik modgift til behandling med tacrolimus. I tilfælde af overdosering må man benytte almene understøttende midler og symptomatisk behandling.

Som følge af den høje molekylvægt, den ringe vandopløselighed og stærke binding til erythrocytter og plasmaprotein vil tacrolimus ikke være dialysabelt. I nogle få tilfælde med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration eller hæmodiafiltration. Ved oral overdosering kan maveskylning og/eller indgift af adsorberende stoffer (såsom medicinsk kul) forsøges kort tid efter indtagelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, calcineurinhæmmere, ATC-kode: L04AD02

Virkningsmekanisme

På molekylært niveau synes virkningen af tacrolimus at være medieret af binding til cytosolprotein (FKBP12), som også er ansvarlig for den intracellulære akkumulering af præparatet. FKBP12-tacrolimus-komplekset bindes specifikt, kompetitivt hæmmende til calcineurin, hvilket medfører en calciumafhængig hæmning af T-cellernes signaltransduktion, således at transskriptionen af visse cytokingener forhindres.

Tacrolimus er et meget potent immunsuppressivt middel, der har vist aktivitet i både *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser.

Tacrolimus hæmmer specielt dannelsen af cytotoxiske lymfocytter, som er hovedansvarlige for transplantatafstødning. Tacrolimus hæmmer T-celleaktivering og T-hjælpercelleafhængig B-celleproliferation, samt dannelsen af lymfokiner (såsom interleukin-2 og -3 og γ -interferon) og nedreguleringen af interleukin 2-receptorer.

Resultater fra kliniske studier udført med tacrolimus depotkapsler en gang daglig

Levertransplantation

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus depotkapsler og tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning, begge i kombination med kortikosteroider, blev sammenlignet i 471 *de novo* levertransplanterede patienter. Hyppigheden af biopsibekræftet akut afstødning inden for de første 24 uger efter transplantation var 32,6 % i gruppen med tacrolimus depotkapsler (N = 237) og 29,3 % i gruppen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning (N = 234). Behandlingsforskellen (tacrolimus depotkapsler – tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning) var 3,3 % (95 % konfidensinterval [-5,7 %, 12,3 %]). Overlevelsesraten efter 12 måneder var 89,2 % for armen med tacrolimus depotkapsler og 90,8 % for armen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning; i armen med tacrolimus depotkapsler døde 25 patienter (14 kvinder, 11 mænd), og i armen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning døde 24 patienter (5 kvinder, 19 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 85,3 % for tacrolimus depotkapsler og 85,6 % for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning.

Nyretransplantation

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus depotkapsler og tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning, begge i kombination med mycophenolatmofetil (MMF) og kortikosteroider, blev sammenlignet i 667 *de novo* nyretransplanterede patienter. Hyppigheden for biopsibekræftet akut afstødning inden for de første 24 uger efter transplantationen var 18,6 % i gruppen med tacrolimus depotkapsler (N = 331) og 14,9 % i gruppen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning (N = 336). Behandlingsforskellen (tacrolimus depotkapsler – tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning) var 3,8 % (95 % konfidensinterval [-2,1 %, 9,6 %]). Overlevelsesraten efter 12 måneder var 96,9 % for tacrolimus depotkapsler og 97,5 % for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning; i armen med tacrolimus depotkapsler døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i armen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning døde 8 patienter (3 kvinder, 5 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 91,5 % for tacrolimus depotkapsler og 92,8 % for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning.

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning, ciclosporin og tacrolimus depotkapsler, alle i kombination med basiliximab antistofinduktion, MMF og kortikosteroider, blev sammenlignet i 638 *de novo* nyretransplanterede patienter. Hyppigheden af manglende virkning på kliniske endepunkter ved 12 måneder (defineret ved død, tab af transplantat, biopsibekræftet akut

afstødning eller ingen opfølgning) var 14,0 % i gruppen med tacrolimus depotkapsler (N = 214), 15,1 % i gruppen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning (N = 212) og 17,0 % i ciclosporin gruppen (N = 212). Behandlingsforskellen var -3,0 % (tacrolimus depotkapsler - ciclosporin) (95,2 % konfidensinterval [-9,9 %, 4,0 %]) for tacrolimus depotkapsler vs. ciclosporin og -1,9 % (tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning - ciclosporin (95,2 % konfidensinterval [-8,9 %, 5,2 %])) for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning vs. ciclosporin. Overlevelsesraten efter 12 måneder var 98,6 % for tacrolimus depotkapsler, 95,7 % for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning og 97,6 % for ciclosporin; i armen med tacrolimus depotkapsler døde 3 patienter (alle mænd), i armen med tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i ciclosporin gruppen døde 6 patienter (3 kvinder, 3 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 96,7 % for tacrolimus depotkapsler, 92,9 % for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning og 95,7 % for ciclosporin.

Klinisk virkning og sikkerhed for tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning administreret to gange daglig ved primær organtransplantation

I publicerede, prospektive undersøgelser var orale tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning primært immunsuppressivum hos omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Tolerans for orale tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning i disse publicerede undersøgelser svarer til, hvad der blev rapporteret fra store undersøgelser, hvor tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning blev benyttet til primær behandling efter lever-, nyre- og hjertetransplantationer. Effektræsultaterne af de største undersøgelser af hver indikation er opsummeret nedenfor.

Lungetransplantation

Interimanalysen af en nyligt afsluttet multicenterundersøgelse med orale tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning omfatter 110 patienter, der blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten tacrolimus eller ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion i doser på 0,01 mg-0,03 mg/kg/dag. Derpå blev oral tacrolimus administreret i doser på 0,05 mg-0,3 mg/kg/dag. Det første år efter transplantationen blev der rapporteret en lavere incidens af akutte afstødningsepisoder for tacrolimus- versus ciclosporinbehandlede patienter (11,5 % versus 22,6 %) og en lavere incidens af kronisk afstødning, bronchiolitis obliterans syndromet (2,86 % versus 8,57 %). 1-års patientoverlevelsesraten var 80,8 % i tacrolimusgruppen og 83 % i ciclosporin gruppen.

En anden randomiseret undersøgelse omfattede 66 patienter på tacrolimus og 67 patienter på ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,025 mg/kg/dag, oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,15 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 10-20 ng/ml. 1-års patientoverlevelsesraten var 83 % i tacrolimusgruppen og 71 % i ciclosporin gruppen, 2-års patientoverlevelsen var henholdsvis 76 % og 66 %. Akutte afstødningsepisoder per 100 patientdage var numerisk færre i tacrolimusgruppen (0,85 episoder) mod (1,09 episoder) i ciclosporin gruppen. Man så oblitterativ bronchiolitis hos 21,7 % af patienterne i tacrolimusgruppen sammenlignet med 38,0 % af patienterne i ciclosporin gruppen (p=0,025). Der var signifikant flere patienter i ciclosporin gruppen (n=13), som måtte overføres til tacrolimus end tacrolimusbehandlede patienter, der måtte overføres til ciclosporin (n=2) (p=0,02) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

I yderligere en undersøgelse i to centre blev 26 patienter randomiseret til tacrolimus versus 24 patienter til ciclosporin. Tacrolimus startede som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,05 mg/kg/dag, hvorefter oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,1-0,3 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 12-15 ng/ml. 1-års overlevelsesraterne lå på 73,1 % i tacrolimusgruppen versus 79,2 % i ciclosporin gruppen. Fraværet af akut afstødning var højere i tacrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og 1 år efter lungetransplantation (50 % versus 33,3 %).

De 3 undersøgelser viser de samme overlevelsesrater. Incidensen af akut afstødning var numerisk lavere med tacrolimus i alle 3 undersøgelser, og en af undersøgelserne rapporterede signifikant lavere incidens af oblittererende bronchiolitis-syndrom med tacrolimus.

Pancreastransplantation

En multicenterundersøgelse med oral tacrolimus kapsler med umiddelbar udløsning, hvori der indgik 205 patienter, der gennemgik simultan pancreas-nyretransplantation blev randomiseret til tacrolimus- (n=103) eller til ciclosporinbehandling (n=102). Den initiale orale per protokol dosis af tacrolimus var 0,2 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at opnå dalkoncentrationer på 8-15 ng/ml på 5. dagen og 5-10 ng/ml efter 6. måned. Pancreasoverlevelse var efter 1 år signifikant bedre med tacrolimus end med ciclosporin: 91,3 % versus 74,5 % ($p < 0,0005$), mens overlevelsen af nyretransplantater var den samme i de 2 grupper. I alt skiftede 34 patienter behandling fra ciclosporin til tacrolimus, mens kun 6 tacrolimuspatienter havde behov for alternativ behandling.

Intestinal transplantation

Publicerede kliniske resultater fra et enkelt center om brug af orale tacrolimuskapsler med umiddelbar udløsning som primær behandling efter intestinale transplantationer viste, at overlevelsesraten hos 155 patienter (65 intestinal alene, 75 lever og tarm og 25 multiviscerale), der fik tacrolimus og prednison, var på 75 % efter 1 år, på 54 % efter 5 år og på 42 % efter 10 år. I de første år var den initiale orale dosis af tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Resultaterne blev kontinuerligt forbedret med øget erfaring over en periode på 11 år. Forskellige innovationer har bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation: teknik til tidlig diagnose af Epstein-Bar (EBV) og CMV-infektioner, knoglemarvsforøgelse, samtidig brug af interleukin 2-antagonisten daclizumab, lavere initiale doser af tacrolimus med dalkoncentrationer på 10-15 ng/ml og senest bestråling af allotransplantat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hos mennesker er det vist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarm-kanalen. Tilgængeligt tacrolimus absorberes almindeligvis hurtigt. Tacforius er en formulering med forlænget frigivelse af tacrolimus, hvilket medfører en forlænget oral absorptionsprofil med en gennemsnitstid til maksimal blodkoncentration (C_{max}) på ca. 2 timer (t_{max}).

Absorptionen er variabel og den orale gennemsnitlige biotilgængelighed af tacrolimus (formuleringen med umiddelbar udløsning) ligger mellem 20 % - 25 % (individuel hos voksne 6 % - 43 %). Den orale biotilgængelighed af tacrolimus depotkapsler var reduceret, hvis det blev indgivet efter et måltid. Både hastighed og absorptionsmængden af tacrolimus depotkapsler blev reduceret ved indgift sammen med mad.

Galdeflow påvirker ikke absorptionen af tacrolimus, og derfor kan behandling med Tacforius påbegyndes oralt.

Der er god korrelation mellem AUC og fuldblodsalkoncentrationerne ved *steady state* for tacrolimus depotkapsler. Måling af dalkoncentrationer i fuldblod giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling

Hos mennesker kan tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion bedst beskrives som tofaset. Tacrolimus er kraftigt bundet til erythrocytterne, således at fuldblod/plasmakvotienten er ca. 20:1 i det systemiske kredsløb. I plasma er tacrolimus stærkt bundet (>98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsagelig til serumalbumin og surt alfa-1-glykoprotein.

Tacrolimus er ekstensivt fordelt i kroppen. På basis af måling af plasmakoncentrationer hos raske forsøgspersoner, fandt man et gennemsnitligt distributionsvolumen ved *steady state* på ca. 1300 l. Det tilsvarende tal baseret på fuldblod var 47,6 l.

Metabolisme

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, primært af cytokrom P450-3A4 (CYP3A4) og cytokrom P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus metaboliseres også betydeligt i tarmvæggen. Der er identificeret adskillige metabolitter. Kun en af disse er vist *in vitro* at have immunsuppressiv aktivitet som tacrolimus. De andre metabolitter har kun svag eller ingen immunsuppressiv effekt. I den systemiske cirkulation findes kun en af de inaktive metabolitter i lave koncentrationer. Derfor bidrager metabolitter ikke til tacrolimus farmakologiske effekt.

Elimination

Tacrolimus har en lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale body clearance beregnet ud fra koncentrationer i fuldblod 2,25 l/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede har man set værdier på henholdsvis 4,1 l/time, 6,7 l/time og 3,9 l/time. Faktorer såsom lav hæmatokrit og lave proteinniveauer, der giver en øget ubunden fraktion af tacrolimus, samt kortikoidinduceret øget metabolisme, betragtes som hovedårsagerne til den højere clearance, man finder hos transplanterede.

Halveringstiden for tacrolimus er lang og varierer. Hos raske forsøgspersoner er middelværdien for halveringstiden i fuldblod ca. 43 timer.

Efter oral og efter intravenøs administration af ¹⁴C-mærket tacrolimus blev størstedelen af radioaktiviteten elimineret i fæces. Omkring 2 % af radioaktiviteten blev elimineret i urinen. Mindre end 1 % af intakt tacrolimus blev fundet i urin og fæces, hvilket indikerer at næsten al tacrolimus metaboliseres før eliminering, idet størstedelen bliver elimineret med galden.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nyrer og pancreas var de primære organer, der blev påvirket i toksicitetsundersøgelser på rotter og bavianer. Hos rotter forårsagede tacrolimus toksiske virkninger på nervesystemet og øjne. Der sås reversible kardiotoxiske effekter hos kaniner efter intravenøs tacrolimus.

Når tacrolimus administreres intravenøst som hurtig infusion/bolusinjektion ved en dosis på 0,1 til 1,0 mg/kg er der hos nogle dyrearter observeret QTc -forlængelse. Peak-blodkoncentrationer opnået med disse doser var over 150 ng/ml, hvilket er mere end 6 gange højere end gennemsnitlige peak-koncentrationer observeret med tacrolimus depotkapsler i forbindelse med transplantation.

Embryoføtal toksicitet sås hos rotter og kaniner og var begrænset til doser, som forårsagede signifikant toksicitet hos moderdyrene. Hos hunrotter blev den reproduktive funktion, herunder fødsel, påvirket negativt ved toksiske doser, og der sås lavere fødselsvægt, levedygtighed og vækst hos afkommet. I rotter havde tacrolimus en negativ effekt på hannernes fertilitet i form af spermtal og motilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Ethylcellulose
Hypromellose 2910
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg depotkapsler, hårde
Rød jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde
Rød jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Sort jernoxid (E 172)
Penceau 4R (E 124)
Gelatine

Printblæk

Shellac
Propylenglycol
Sort jernoxid (E 172)
Kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Tacrolimus er ikke forlidelig med PVC (polyvinylchlorid). Slange, sprøjter og andet udstyr, som anvendes til at fremstille en suspension af Tacforius kapsler, må ikke indeholde PVC.

6.3 Opbevaringstid

Tacforius 0,5 mg/1 mg depotkapsler, hårde

2 år

Tacforius 3 mg/5 mg depotkapsler, hårde

30 måneder

Efter åbning af aluminiumsposen: 1 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtig PVC/PVDC aluminiumsblisterkort eller perforeret enkeltdosisblisterkort pakket i en aluminiumspose med et tørremiddel. 10 kapsler pr. blisterkort.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blisterkort eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblisterkort.

Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, hårde, i blisterkort eller 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

På baggrund af den immunsupprimerende effekt af tacrolimus skal inhalation eller direkte kontakt med hud eller slimhinder af pulver fra kapslerne undgås. Hvis en sådan kontakt forekommer, skal huden vaskes og det eller de ramte øjne skylles.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Tacforius 0,5 mg depotkapsler, hårde

EU/1/17/1244/001
EU/1/17/1244/002
EU/1/17/1244/003
EU/1/17/1244/004
EU/1/17/1244/005
EU/1/17/1244/006

Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde

EU/1/17/1244/007
EU/1/17/1244/008
EU/1/17/1244/009
EU/1/17/1244/010
EU/1/17/1244/011
EU/1/17/1244/012
EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014

Tacforius 3 mg depotkapsler, hårde

EU/1/17/1244/015
EU/1/17/1244/016
EU/1/17/1244/017
EU/1/17/1244/018
EU/1/17/1244/019
EU/1/17/1244/020

Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde

EU/1/17/1244/021
EU/1/17/1244/022
EU/1/17/1244/023
EU/1/17/1244/024
EU/1/17/1244/025
EU/1/17/1244/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. december 2017

Dato for seneste fornyelse: 5. august 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Kroatien

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov
747 70
Tjekkiet

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Spanien

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Ut 13
4042 Debrecen
Ungarn

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tacforius 0,5 mg depotkapsler, hårde
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 0,5 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, hårde
30x1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50x1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100x1 depotkapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1244/001 30 kapsler
EU/1/17/1244/002 30 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/003 50 kapsler
EU/1/17/1244/004 50 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/005 100 kapsler
EU/1/17/1244/006 100 x 1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tacforius 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 0,5 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALUMINIUMSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 0,5 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, hårde
30x1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50x1 depotkapsler, hårde
60 depotkapsler, hårde
60x1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100x1 depotkapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1244/007 30 kapsler
EU/1/17/1244/008 30 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/009 50 kapsler
EU/1/17/1244/010 50 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/011 60 kapsler
EU/1/17/1244/012 60 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/013 100 kapsler
EU/1/17/1244/014 100 x 1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tacforius 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 1 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALUMINIUMSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 1 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tacforius 3 mg depotkapsler, hårde
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 3 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, hårde
30x1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50x1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100x1 depotkapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1244/015 30 kapsler
EU/1/17/1244/016 30 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/017 50 kapsler
EU/1/17/1244/018 50 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/019 100 kapsler
EU/1/17/1244/020 100 x 1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tacforius 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 3 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALUMINIUMSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 3 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 5 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og ponceau 4R. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depotkapsler, hårde
30x1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50x1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100x1 depotkapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages.

8. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1244/021 30 kapsler
EU/1/17/1244/022 30 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/023 50 kapsler
EU/1/17/1244/024 50 x 1 kapsler
EU/1/17/1244/025 100 kapsler
EU/1/17/1244/026 100 x 1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tacforius 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 5 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ALUMINIUMSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tacforius 5 mg depotkapsler
tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:
Brug alle kapslerne inden for 1 år efter åbning af aluminiumsposen og før udløbsdatoen.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. ANDET

En gang daglig.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tacforius 0,5 mg depotkapsler, hårde

Tacforius 1 mg depotkapsler, hårde

Tacforius 3 mg depotkapsler, hårde

Tacforius 5 mg depotkapsler, hårde

tacrolimus

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Tacforius til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tacforius
3. Sådan skal du tage Tacforius
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelse og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tacforius indeholder det aktive stof tacrolimus. Det er et immundæmpende lægemiddel. Efter en organtransplantation (lever, nyre), vil kroppens immunsystem forsøge at afstøde det nye organ. Tacforius benyttes til at kontrollere din krops immunreaktion, således at kroppen kan acceptere det nye transplanterede organ.

Du kan også få ordineret Tacforius ved en igangværende afstødning af den transplanterede lever, nyre, hjerte eller andet organ, hvis din tidligere behandling ikke kunne kontrollere immunreaktionen efter transplantationen.

Tacforius anvendes til voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tacforius

Tag ikke Tacforius

- hvis du er allergisk over for tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tacforius (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for sirolimus eller over for makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin, josamycin).

Advarsler og forsigtighedsregler

Almindelige tacrolimus kapsler, der virker umiddelbart (f.eks. Tacniteva), og Tacforius depotkapsler indeholder begge det aktive stof tacrolimus. Tacforius depotkapsler tages dog kun en gang daglig, mens kapslerne, der virker umiddelbart, tages to gange daglig. Dette skyldes, at Tacforius-depotkapsler har en langvarig frigivelse af tacrolimus (langsommere frigivelse over en længere periode). Tacforius depotkapsler og tacrolimus kapsler, der virker umiddelbart, kan ikke udskiftes med hinanden.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Tacforius:

- hvis du tager noget af den medicin, som er nævnt under ”Brug af anden medicin sammen med Tacforius”.
- hvis du eller har haft leverproblemer.
- hvis du har diarré i mere end én dag.
- hvis du får stærke mavesmerter med eller uden andre symptomer, som kulderystelser, feber, kvalme eller opkastning.
- hvis du har en ændring i hjerterytmen, som kaldes “QT-forlængelse”.
- hvis De har eller har haft beskadigelse af de mindste blodkar, også kendt som trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom. Fortæl det til Deres læge, hvis De oplever feber, blå mærker under huden (kan vise sig som røde prikker), uforklarlig træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene, lav urinmængde, synstab eller krampeanfald (se punkt 4). Når tacrolimus tages sammen med sirolimus eller everolimus, kan risikoen for at udvikle disse symptomer stige.

Undlad at tage naturlægemidler, f.eks. perikon (*Hypericum perforatum*) eller andre naturlægemidler, da dette kan påvirke virkningen og den dosis af Tacforius, som De har brug for. Spørg lægen, før De tager nogen naturlægemidler eller urtemedicin, hvis De er i tvivl.

Din læge skal måske justere din Tacforius dosis.

Du bør jævnligt være i kontakt med din læge. Fra tid til anden kan det være nødvendigt for lægen at tage blod- eller urinprøver eller undersøge dit hjerte eller dine øjne for at bestemme den rette Tacforius dosis.

Du bør begrænse din udsættelse for sollys og UV (ultraviolet) lys, mens du tager Tacforius. Dette skyldes, at immundæmpende behandling kan øge risikoen for ondartede hudlidelser. Bær passende beskyttende beklædning og anvend en solcreme med høj solbeskyttende faktor.

Forsigtighedsregler ved håndtering:

Direkte kontakt med noget sted på kroppen, såsom hud eller øjne, eller indånding af pulver fra kapslerne skal undgås. Hvis en sådan kontakt forekommer, skal huden vaskes og øjnene skylles.

Børn og unge

Tacforius bør ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Tacforius

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tacforius må ikke tages sammen med ciclosporin (anden medicin der anvendes til at undgå afstødning af transplanteret organ).

Hvis du har brug for at gå til en anden læge end din transplantationsspecialist, skal du fortælle lægen, at du tager tacrolimus. Din læge kan have brug for at kontakte dit transplantationsspecialist, hvis du bruger anden medicin, der kan øge eller reducere blodkoncentrationen af tacrolimus.

Indholdet af Tacforius i blodet kan påvirkes af anden medicin, og Tacforius kan påvirke indholdet af anden medicin i blodet. Det kan derfor være nødvendigt at øge eller nedsætte dosis af Tacforius eller holde en pause i behandlingen.

Nogle patienter har oplevet forhøjede blodkoncentrationer af tacrolimus, mens de har taget anden medicin. Dette kan medføre alvorlige bivirkninger, såsom problemer med nyrerne, problemer med nervesystemet og forstyrrelser i hjerterytmen (se punkt 4).

Der kan ses en påvirkning af blodkoncentrationen af Tacforius meget kort tid efter, du er begyndt at bruge en anden medicin. Derfor kan det fortsat være nødvendigt med hyppig overvågning af

blodkoncentrationen af Tacforius i de første dage efter start på en anden medicin og hyppigt under fortsat behandling med den anden medicin. Nogle andre lægemidler kan få blodkoncentrationen af tacrolimus til at falde, hvilket kan øge risikoen for, at det transplanterede organ afstødes. Du skal i særdeleshed oplyse det til lægen, hvis du tager eller for nylig har taget medicin såsom:

- svampemidler og antibiotika, især såkaldte makrolide antibiotika til behandling af infektioner f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungin, telithromycin, erythromycin, clarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid og flucloxacillin
- letermovir, bruges til at forebygge sygdomme forårsaget af CMV (human cytomegalovirus)
- hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), boostermedicinen cobicistat og kombinationstabletter, eller non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere mod hiv (efavirenz, etravirin, nevirapin), som bruges ved behandling af hiv-infektion
- HCV-proteasehæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir, kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir, elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir), som bruges til behandling af hepatitis C-infektion
- nilotinib og imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid eller mitotan (bruges til behandling af visse typer cancer)
- mycophenolsyre, som bruges til at undertrykke immunsystemet for at forhindre afstødning af et transplantat
- medicin til forebyggelse og behandling af mavesår og spiserørskatar (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika, der anvendes til behandling af kvalme og opkastning (f.eks. metoclopramid)
- cisaprid eller det syreneutraliserende middel magnesium-aluminium-hydroxid, der anvendes til behandling af halsbrand
- p-piller eller anden hormonbehandling med ethinylestradiol, hormonbehandling med danazol
- medicin mod forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), som bruges til behandling af arytmier (uregelmæssig hjerterytme)
- lægemidler kendt som ”statiner” til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerider
- carbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, til behandling af epilepsi
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald)
- metamizol, som bruges til behandling af smerter og feber
- kortikosteroiderne prednisolon og methylprednisolon, der anvendes til behandling af betændelsestilstande eller til at undertrykke immunsystemet (f.eks. ved afstødning af organ efter transplantation)
- nefazodon til behandling af depression
- naturmedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) eller ekstrakt af *Schisandra sphenanthera*.

Du skal fortælle det til lægen, hvis du får behandling mod hepatitis C. Behandlingen med medicin mod hepatitis C kan ændre din leverfunktion og kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus.

Blodkoncentrationen af tacrolimus kan falde eller stige afhængigt af, hvilken medicin der er udskrevet mod hepatitis C. Det kan være nødvendigt, at lægen overvåger blodkoncentrationen af tacrolimus tæt og foretager nødvendige justeringer af din Tacforius-dosis, efter du er startet på behandling af hepatitis C.

Fortæl det til din læge, hvis du tager eller har brug for at tage ibuprofen (behandling af feber, betændelsestilstande og smerte), antibiotika (cotrimoxazol, vancomycin eller aminoglykosid-antibiotika, såsom gentamicin), amphotericin B (behandling af svampeinfektioner) eller antivirale midler (behandling af virusinfektioner f.eks. aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Disse kan forværre problemer med nyrerne eller centralnervesystemet, hvis de tages sammen med Tacforius.

Fortæl det til Deres læge, hvis De tager sirolimus eller everolimus. Når tacrolimus tages sammen med sirolimus eller everolimus, kan risikoen for at udvikle trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom stige (se punkt 4).

Lægen skal også vide, om du tager kaliumtilskud eller særlig vanddrivende medicin, som bruges ved hjertesvigt, hypertension og nyresygdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolacton), eller antibiotikaene trimethoprim eller cotrimoxazol, der kan øge niveauet af kalium i dit blod, non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID, f.eks. ibuprofen), som bruges ved feber, betændelsestilstande og smerter, blodfortyndende medicin (antikoagulantia) eller oral medicin mod diabetes (sukkersyge), mens du tager Tacforius.

Hvis du har brug for at blive vaccineret, så fortæl din læge det på forhånd.

Brug af Tacforius sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt (også som juice) under behandling med Tacforius, da det kan påvirke indholdet af Tacforius i blodet.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Tacrolimus passerer over i modermælken. Derfor bør du ikke amme, når du tager Tacforius.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil, og lad være med at bruge værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel eller søvngig eller har problemer med at se klart, efter du har taget Tacforius. Disse virkninger ses oftere, hvis du også drikker alkohol.

Tacforius indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Tacforius 5 mg kapsler indeholder ponceau 4R

Kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Tacforius

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Denne medicin bør kun udskrives til dig af en læge med erfaring i behandling af transplanterede patienter.

Sørg for, at du får den samme tacrolimusmedicin hver gang, du henter din medicin, medmindre din transplantationslæge har godkendt at skifte til en anden tacrolimusmedicin. Denne medicin bør tages én gang daglig. Hvis medicinen ikke ser ud, som den plejer, eller hvis doseringsanvisningerne er ændret, så kontakt lægen eller apotekspersonalet hurtigst muligt for at sikre, at du har fået den rigtige medicin.

Lægen vil beregne den rigtige startdosis for at undgå afstødning af det transplanterede organ ud fra din vægt. Startdosis lige efter transplantationen vil sædvanligvis ligge i intervallet

0,10 - 0,30 mg/kg legemsvægt pr. døgn

afhængigt af, hvilket organ der er transplanteret. Samme dosis kan anvendes til behandling af afstødning.

Dosis afhænger af din generelle tilstand, og af hvilken anden immundæmpende medicin du tager.

Efter behandlingen med Tacforius er påbegyndt, vil lægen ofte tage blodprøver for at bestemme den korrekte dosis. Herefter vil lægen regelmæssigt tage blodprøver for at fastlægge den korrekte dosis og

for løbende at justere dosis. Lægen vil sædvanligvis reducere dosis af Tacforius, når din tilstand er stabiliseret. Lægen vil oplyse dig om præcis, hvor mange kapsler du skal tage.

Du skal tage Tacforius hver dag så længe, du har behov for immundæmpende medicin, for at forebygge afstødning af dit transplanterede organ. Du bør jævnligt være i kontakt med din læge.

Tacforius tages oralt én gang daglig om morgenen. Tag Tacforius på tom mave eller 2 til 3 timer efter et måltid. Vent mindst 1 time før det næste måltid. Tag kapslerne umiddelbart efter, at de er fjernet fra blisteren. Kapslerne skal sluges **hele** med et glas vand.

Indtag ikke tørremidlet, som findes i folieposen.

Hvis du har taget for meget Tacforius

Hvis du ved en fejl har taget for mange kapsler, skal du straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue.

Hvis du har glemt at tage Tacforius

Hvis du har glemt at tage dine kapsler om morgenen, skal du tage dem så hurtigt som muligt den samme dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis den næste morgen.

Hvis du holder op med at tage Tacforius

Afbrydelse af behandlingen med Tacforius kan øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ. Du må ikkeophøre med behandlingen uden at have talt med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler, give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tacforius nedsætter kroppens egen forsvarmekanisme (immunsystemet), som så ikke vil kunne bekæmpe infektioner så godt som normalt. Derfor kan du få flere infektioner, når du tager Tacforius. Nogle infektioner kan være alvorlige eller dødelige og kan omfatte infektioner forårsaget af bakterier, vira, svampe, parasitter eller andre infektioner.

Fortæl det straks til din læge, hvis du får tegn på en infektion, herunder:

- Feber, hoste, ondt i halsen, føler sig svag eller generelt utilpas.
- Hukommelsestab, problemer med at tænke, gangbesvær eller synstab – disse kan skyldes en meget sjælden, alvorlig hjerneinfektion, som kan være dødelig (Progressiv Multifocal Leukoencephalopati eller PML).

Alvorlige bivirkninger kan forekomme, herunder allergiske og anafylaktiske reaktioner. Der er set godartede og ondartede svulster efter behandling med Tacforius.

Fortæl det straks til din læge, hvis du har eller mistænker, at du har nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

Alvorlige almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- Perforation af mave-tarm-kanalen: stærke mavesmerter ledsaget (eller ikke) af andre symptomer, såsom kuldegysninger, feber, kvalme eller opkastning.
- Utilstrækkelig funktion af det transplanterede organ.
- Sløret syn.

Alvorlige ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- Trombotisk mikroangiopati (beskadigelse af de mindste blodkar), herunder hæmolytisk uræmisk syndrom, en sygdom med følgende symptomer: lav eller ingen urinmængde (akut nyresvigt), ekstrem træthed, gulfarvning af huden eller øjnene (gulst) og unormale blå mærker eller blødning og tegn på infektion.

Alvorlige sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 behandlede)

- Trombotisk trombocytopenisk purpura: en sygdom, der involverer beskadigelse af de mindste blodkar og er kendetegnet ved feber og blå mærker under huden, der kan forekomme som små røde prikker, med eller uden uforklarlig ekstrem træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene (gulsot) med symptomer på akut nyresvigt (lav eller ingen urinmængde), synstab og krampeanfald.
- Toksisk epidermal nekrolyse: nedbrydning af og blæredannelse på huden eller i slimhinder, rød hævet hud, der kan falde af kroppen i store stykker.
- Blindhed.

Alvorlige meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 behandlede)

- Stevens-Johnson syndrom: uforklarlige udbredte smerter i huden, hævelse i ansigtet, alvorlig sygdom med blærer på huden, i munden, øjnene og på kønsorganerne, nældefeber, hævet tunge, rødt eller lilla hududslæt, der breder sig, afskalning af huden.
- *Torsades de pointes*: forandringer i hjerterytmen, der kan være ledsaget (eller ikke) af symptomer, såsom brystsmerter (angina), mathed, svimmelhed eller kvalme, hjertebanken (du kan mærke dit hjerteslag) og vejrtrækningsbesvær.

Alvorlige ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Opportunistiske infektioner (bakterie-, svampe-, virus- og protozoainfektioner): langvarig diarré, feber og ondt i halsen.
- Godartede og ondartede tumorer er rapporteret efter behandling på grund af immunsuppression.
- Der er rapporteret tilfælde af *Pure Red Cell Aplasia* (en meget alvorlig reduktion i antallet af røde blodlegemer), hæmolytisk anæmi (nedsat antal røde blodlegemer på grund af unormal nedbrydning ledsaget af træthed) og febril neutropeni (et fald i typen af hvide blodlegemer der bekæmper infektion, ledsaget af feber). Det vides ikke nøjagtigt, hvor ofte disse bivirkninger forekommer. Det kan være, at du ingen symptomer har, eller afhængigt af sygdommens sværhedsgrad kan du opleve: træthed, ligegyldighed, unormalt bleg hud, kortåndethed, svimmelhed, hovedpine, brystsmerter og kolde hænder og fødder.
- Tilfælde af agranulocytose (alvorligt reduceret antal hvide blodlegemer ledsaget af sår i munden, feber og infektion(er)). Det kan være, at du ingen symptomer har, eller du kan få pludselig feber, stivhed og ondt i halsen.
- Allergiske og anafylaktiske reaktioner med følgende symptomer: et pludseligt kløende udslæt (nældefeber), hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals (som kan forårsage besvær med at synke eller trække vejret), og det kan føles, som om du skal besvime.
- Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES): hovedpine, forvirring, humørsvingninger, kramper og synsforstyrrelser. Dette kan være tegn på en sygdom, der kaldes posterior reversibel encefalopati-syndrom, som er rapporteret hos nogle patienter, der er behandlet med tacrolimus.
- Optisk neuropati (forandringer i synsnerven): problemer med dit syn såsom sløret syn, ændringer i farvesynet, problemer med at se detaljer eller begrænsning af dit synsfelt.

Bivirkningerne, der er opstillet nedenfor, kan også forekomme efter, at du har fået Tacforius, og de kan være alvorlige:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Forhøjet blodsukker, sukkersyge, øget kaliumindhold i blodet
- Søvnløshed
- Rysten, hovedpine
- Forhøjet blodtryk
- Unormale leverfunktionstests
- Diarré, kvalme
- Nyreproblemer

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Nedsat antal blodceller (plader, røde eller hvide blodlegemer), øget antal hvide blodlegemer, ændret antal røde blodlegemer (ses i blodprøve)

- Nedsat indhold af magnesium, fosfat, kalium, calcium eller natrium i blodet, væskeoverbelastning, stigning af urinsyre eller fedt i blodet, nedsat appetit, øget surhed af blodet, andre ændringer i blodets salte (ses i blodprøver)
- Angstsymptomer, forvirring og desorientering, depression, humørsvingninger, mareridt, hallucinationer, forstyrret sindstilstand
- Anfald, bevidsthedsforstyrrelser, prikken og følelseløshed (nogle gange smertefuld) i hænder og fødder, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet
- Øget lysfølsomhed, problemer med øjnene
- Ringen for ørene
- Nedsat blodgennemstrømning i hjertets blodkar, øget puls
- Blødning, delvis eller fuldstændig blokering af blodkar, nedsat blodtryk
- Stakåndethed, forandring i lungevæv, væskeansamling omkring lungen, betændelse i svælget, hoste, influenzalignende symptomer
- Betændelse eller mavesår som giver mavesmerter eller diarré, maveblødning, betændelse eller sår i munden, væskeansamling i bughulen, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, luftafgang fra tarmen, oppustethed, løs afføring, maveproblemer
- Galdegangssygdomme, gulsot på grund af leverproblemer, ødelæggelse af levervæv og leverbetændelse
- Kløe, udslæt, hårtab, akne, svedudbrud
- Smerter i led, lemmer, ryg og fødder, muskelspasmer
- Utilstrækkelig nyrefunktion, nedsat urindannelse, forringet eller smertefuld vandladning
- Generel svaghed, feber, væskeansamling i kroppen, smerter og ubehag, øget indhold af enzymet basisk fosfatase i blodet, vægtstigning, ændret opfattelse af kropstemperatur

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Ændret blodstørkning, nedsat antal af alle typer af blodceller (ses i blodprøver)
- Dehydrering
- Nedsat protein og sukker i blodet, øget fosfat i blodet
- Koma, blødning i hjernen, slagtilfælde, lammelse, forandringer i hjernen, tale- og sprogforstyrrelser, hukommelsesproblemer
- Uklarhed af øjenlinsen,
- Nedsat hørelse
- Uregelmæssigt hjerteslag, hjertestop, nedsat hjertefunktion, forstyrrelser i hjertemuskulaturen, forstørret hjertemuskelatur, kraftigere hjerteslag, unormalt EKG, unormalt hjerterytmie og puls
- Blodprop i vene i lemmerne, shock
- Åndedrætsbesvær, lidelser i luftvejene, astma
- Tarmslyng, øget blodniveau af enzymet amylase, tilbageløb af maveindhold, forsinket tømning af mavesækken
- Betændelsestilstand i huden, brændende fornemmelse i sollys
- Ledproblemer
- Manglende evne til at lade vandet, smertefuld menstruation og unormal menstruationsblødning
- Multiorgansvigt, influenzalignende sygdom, øget temperaturfølsomhed, trykken for brystet, nervøsitet eller fremmedfølelse, stigning i enzymet laktatdehydrogenase i blodet, vægttab

Sjældner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Små blødninger i huden på grund af blodpropper
- Øget muskelstivhed
- Døvhed
- Væskeansamling omkring hjertet
- Akut åndenød
- Cystedannelse i bugspytkirtlen
- Problemer med blodcirkulation i leveren
- Alvorlig sygdom med blærer i huden, munden, øjnene og kønsorganerne, øget behåring
- Tørst, øget tendens til at falde, trykken for brystet, nedsat bevægelighed, sår

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Muskelsvaghed

- Unormal hjerteundersøgelse
- Leversvigt
- Smertefuld vandladning med blod i urinen
- Øget fedtvæv

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Brug alle de hårde depotkapsler inden for 1 år efter, at aluminiumsposen er åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tacforius indeholder:

- Aktivt stof: tacrolimus.
Hver kapsel Tacforius 0,5 mg indeholder 0,5 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel Tacforius 1 mg indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel Tacforius 3 mg indeholder 3 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel Tacforius 5 mg indeholder 5 mg tacrolimus (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold
Hypromellose 2910, ethylcellulose, lactose, magnesiumstearat.
Kapselskal
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg hårde depotkapsler: rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), titandioxid (E171), gelatine.
Tacforius 5 mg hårde depotkapsler: rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172), ponceau 4R (E124), gelatine.
Trykfarve
Shellac, propylenglycol, sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Tacforius 0,5 mg hårde depotkapsler

Hårde gelatinekapsler præget med "TR" på den lysegule kapseltop og "0.5 mg" på den lysorange kapselbund.

Tacforius 1 mg hårde depotkapsler

Hårde gelatinekapsler præget med "TR" på den hvide kapseltop og "1 mg" på den lysorange kapselbund.

Tacforius 3 mg hårde depotkapsler

Hårde gelatinekapsler præget med "TR" på den lysorange kapseltop og "3 mg" på den lysorange kapselbund.

Tacforius 5 mg hårde depotkapsler

Hårde gelatinekapsler præget med "TR" på den grårøde kapseltop og "5 mg" på den lysorange kapselbund.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg hårde depotkapsler

Leveres i blistere eller perforerede enkelt dosisblistere med 10 kapsler i en beskyttende foliepose med et tørremiddel. Pakningsstørrelser på 30, 50 og 100 hårde depotkapsler fås i blistere og pakningsstørrelser på 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler fås i perforerede enkelt dosisblistere.

Tacforius 1 mg hårde depotkapsler

Leveres i blistere eller perforerede enkelt dosisblistere med 10 kapsler i en beskyttende foliepose med et tørremiddel. Pakningsstørrelser på 30, 50, 60 eller 100 depotkapsler fås i blistere og pakningsstørrelser på 30×1, 50×1, 60×1 eller 100×1 depotkapsler fås i perforerede enkelt dosisblistere.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Fremstillere

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Kroatien

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
747 70
Tjekkiet

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Spanien

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungarn

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.