

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVÆJE, ANSØGER(E), INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE OG NORGE OG ISLAND**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u><Særnavn> <Navn></u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Østrig	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Østrig	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Østrig	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Østrig	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Østrig	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Østrig	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Østrig	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse

Cypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypern	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Cypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypern	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Cypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cypern	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Den Tjekkiske republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Den Tjekkiske republik	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Den Tjekkiske republik	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Den Tjekkiske republik	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Den Tjekkiske republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Den Tjekkiske republik	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse

Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Tyskland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Danmark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grækenland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Grækenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grækenland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grækenland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Grækenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grækenland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse

Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Frankrig	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrig	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrig	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrig	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankrig	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederlandene	Prograft	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederlandene	Prograft	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederlandene	Prograft	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Holland	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Nederlandene	Prograft	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Norge	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Portugal	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Astellas Farma Limitida Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
Slovakiet	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Slovakiet	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Slovakiet	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Tyskland	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse

Slovenien	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenien	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Slovenien	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenien	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danmark	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse
England	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Det Forenede Kongerige	Prograf	0,5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
England	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Det Forenede Kongerige	Prograf	1 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

England	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Det Forenede Kongerige	Prograf	5 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
England	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Det Forenede Kongerige	Prograf	5 mg/ml	Koncentrat till infusionsvaeske, opløsning	Intravenøs anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PROGRAF/PROGRAFT I FORM AF HÅRDE KAPSLER OG KONCENTRAT TIL INFUSIONSVÆSKE

Da der på grund af forskellige nationale beslutninger ikke gælder samme produktresumé (SPC) for det originale produkt Prograf og tilknyttede navne i de forskellige medlemsstater i Den Europæiske Union, har det været nødvendigt at gennemføre en harmonisering af produktresuméet for Prograf og tilknyttede navne i hele Europa.

Fujisawa GmbH har på vegne af alle indehavere af markedsføringstilladelser (se bilag I) begæret harmonisering efter artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, som ændret, for produkterne Prograf og tilknyttede navne i form af hårde kapsler, 0,5, 1 og 5 mg (oral anvendelse) samt Prograf og tilknyttede navne i form af koncentrat til infusionsvæske (intravenøs anvendelse), 5 mg/ml.

De kvalitetsmæssige forhold er ikke omfattet af voldtgiftsproceduren. Derimod er følgende spørgsmål vedrørende virkning og sikkerhed blevet behandlet:

- Spørgsmål vedrørende virkning

Nyretransplantation:

Virkningen af tacrolimus ved nyretransplantation er undersøgt gennem en række undersøgelser og behandlinger og kan i dag betragtes som en almindelig anerkendt behandlingsmetode, både til primær immunsuppression og som livsreddende behandling.

Foruden en række undersøgelser, som omfattede et lavt antal børn, foreligger der en randomiseret, kontrolleret 6-måneders pædiatrisk forsøg (med cyklosporin mikroemulsion som sammenligningspræparat og i kombination med kortikosteroider og azathioprin). En mangel ved den renale pædiatriske indikation er imidlertid, at der ikke foreligger nogen langsigtede data. Disse bør indhentes gennem en efterfølgende anmodning.

Hjertetransplantation hos voksne:

Tacrolimus er et almindeligt anerkendt alternativ til cyklosporin til immunsuppression ved hjertetransplantation. Baggrunden herfor er hovedsagelig lang tids erfaring med stoffet på forskellige centre i Europa og USA. Oplysninger fra "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT) bekræfter resultaterne af registreringsindehaverens hovedforsøg med primær hjertetransplantation såvel som resultaterne af en række små, åbne, randomiserede/ikke randomiserede enkeltcenterforsøg. På grundlag af disse oplysninger synes virkningen af tacrolimus at være velunderbygget.

Ved akut afstødning har behandling med tacrolimus vist sig at resultere enten i en væsentligt lettere grad af afstødning, bedømt ved histologisk undersøgelse af en biopsi af endomyokardiet, eller i resolution af afstødningen. De fleste data til støtte for denne indikation er som forventet retrospektive. I et scenario, hvor den sandsynlige udgang er retransplantation eller patientens død, er en mere liberal holdning over denne indikation imidlertid på sin plads.

Hjertetransplantation hos pædiatriske patienter:

Oplysningerne om hjertetransplantation hos børn er sparsomme på grund af det lave årlige antal transplantationer. ISHLT's årsberetning føjer derfor et værdifuldt bidrag til vor viden om brug af hjertetransplantation hos børn. Som påvist i både de offentliggjorte beretninger og i ISHLT's årsberetning, kan tacrolimus erstatte cyklosporin som primær immunsuppressiv behandling.

Ved akut afstødning har behandling med tacrolimus vist sig enten at resultere i en væsentligt lettere grad af afstødning, bedømt ved histologisk undersøgelse af en biopsi af endomyokardiet, eller i resolution af afstødningen. De fleste data til støtte for denne indikation er som forventet retrospektive. I et scenario, hvor den sandsynlige udgang er retransplantation eller patientens død, er en mere liberal holdning over denne indikation imidlertid på sin plads.

Levertransplantation:

Resultaterne af mange små og en del lidt større kliniske forsøg viser samstemmende, at tacrolimus er effektivt til immunosuppressiv vedligeholdelsesbehandling, anvendt i kombinationsbehandling. I direkte sammenligninger med cyklosporin ser tacrolimus ud til have moderat bedre virkning. Denne opfattelse støttes af, at der er flere patienter, hvis livsreddende behandling må ændres fra cyklosporin til tacrolimus, end omvendt. Det synes derfor hensigtsmæssigt at tage til efterretning, at tacrolimus *de facto* anvendes som primær behandling og livsreddende behandling til immunosuppression ved levertransplantation, og at godkende en passende terapeutisk indikation.

Andre allotransplantater (lunge, pancreas og tarme)

Der gives doseringsvejledning for behandling af afstødning af "andre allotransplantater". Denne doseringsvejledning for lunge-, pancreas- og tarmtransplantation er baseret på begrænsede, prospektive kliniske data.

Der er foretaget flere ændringer i produktresuméet, specielt i afsnittet Terapeutiske indikationer (4.1) og afsnittet Dosering og indgivelsesmåde (4.2).

Endvidere er de klinisk-farmakologiske resultater indføjet i afsnittene Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen (4.4), Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion (4.5) samt Farmakokinetiske egenskaber (5.2).

- Sikkerhedsspørgsmål

Sikkerhedsdatabasen for tacrolimus er fragmenteret og usikker. De kliniske forsøg med andre indikationer end lever- og nyretransplantation har været ganske små og synes snarere udført på undersøgerens end på registreringsindehaverens foranledning. Selv forsøgene med lever- og nyretransplantation er kun af moderat størrelse.

Det bør bemærkes, at tacrolimus og cyklosporin antageligt har større tilbøjelighed til at forårsage glucoseintolerance og klinisk påvist diabetes mellitus.

Følgerne af langvarig immunosuppression – infektioner og tumordannelse – vil formodentlig forstærkes med tiden, men dette spørgsmål er ikke behandlet. Kun anekdotiske beskrivelser af enkeltpatienter eller få patienter ved forskellige transplantationsindikationer er blevet forelagt. Sikkerheden af langtidsbehandling med tacrolimus er ikke systematisk undersøgt.

Der er foretaget en række ændringer i forskellige afsnit af produktresuméet. Afsnittet Kontraindikationer (4.3) forbliver uændret. Ordlyden er ændret i afsnittet Graviditet og amning (4.6) for at gøre teksten klarere og bringe afsnittet i overensstemmelse med retningslinjen for udarbejdelse af produktresuméer. Uoverensstemmelserne mellem afsnit 4.6 (Graviditet og amning) og 5.3 (Prækliniske sikkerhedsdata) er rettet, og der er indføjet mere information om mandlig fertilitet. Afsnittet Bivirkninger (4.8) er bragt i overensstemmelse med retningslinjen for udarbejdelse af produktresuméer. Klassifikation og terminologi er ændret i overensstemmelse med organklassen i MedDRA-systemet.

Benefit/Risk-hensyn

På grundlag af den dokumentation, der er forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne, og de faglige drøftelser i udvalget anser CHMP benefit/risk-forholdet for Prograf og tilhørende navne for gunstigt ved anvendelse til:

- Profylakse af transplantatafstødning hos patienter med lever-, nyre- og hjerte-allotransplantat
- Behandling af allotransplantat afstødning, der er resistent over for behandling med andre immunosuppressive lægemidler

De forskelle, som forelå, da indbringelsen fandt sted, eksisterer således ikke mere.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen var at harmonisere produktresuméet,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de faglige drøftelser i udvalget,

anbefaler CHMP ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse om Prograf og de tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede navne (se bilag I) 0,5 mg kapsler, hårde

Prograf og tilknyttede navne (se bilag I) 1 mg kapsler, hårde

Prograf og tilknyttede navne (se bilag I) 5 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af transplantatafstødning til nyre, lever og hjerte allotransplantat recipienter.

Behandling af allotransplantat afstødning, der er resistent for behandling med andre immunosuppressive lægemidler.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med <[(Sær)navn]> kræver omhyggelig monitorering af et velkvalificeret og specielt uddannet personale. Behandlingen bør udelukkende foretages af speciallæger med særlig indsigt i immunosuppressiv behandling af organtransplanterede patienter.

Generelle overvejelser

Begyndelsesdoseringen angivet nedenfor er kun vejledende. <[(Sær)navn]> dosis skal primært baseres på klinisk bedømmelse af afstødning og tolerabilitet for hver enkelt patient vejledt af målinger af blodkoncentration (de anbefalede mål for fuldblods dalkoncentrationer er angivet nedenfor). I tilfælde af tydelige kliniske tegn på afstødning, bør ændring af det immunosuppressive regime overvejes.

<[(Sær)navn]> kan administreres intravenøst eller oralt. Sædvanligvis kan doseringen begynde oralt; om nødvendigt ved at administrere indholdet af kapsler suspenderet i vand via nasogastrisk sonde.

<[(Sær)navn]> administreres rutinemæssigt med andre immunosuppressive midler i den første postoperative periode. Doseringen af <[(Sær)navn]> kan variere afhængig af det valgte immunosuppressive regime.

Administrationsmåde

Det anbefales at den daglige orale dosis fordeles på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Kapslerne skal tages umiddelbart efter de er fjernet fra blisterkortet. Kapslerne skal indtages med væske (helst vand). Kapslerne bør som en regel tages på fastende mave eller mindst 1 time før eller 2 til 3 timer efter et måltid for at opnå maksimal absorption (se afsnit 5.2).

Varighed af dosering

For at undertrykke transplantatafstødning skal immunosuppression vedligeholdes, man kan derfor ikke angive nogen tidsbegrænsning for den orale behandling.

Doseringsvejledning - Lever transplantation

Profylakse af transplantatafstødning - voksne

Initialt benyttes en peroral dosering på 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, fordelt på to doser (f.eks. morgen og aften). Doseringen skal indledes ca. 12 timer efter indgrebet.

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling gives en intravenøs dosis på 0,01 - 0,05 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Profylakse af transplantatafstødning - børn

Der skal gives en initial peroral dosis på 0,30 mg/kg/dag, fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling gives en intravenøs dosis på 0,05 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Dosisjustering i perioden efter transplantation hos voksne og børn

Doseringen af <[(Sær)navn]> reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i nogle tilfælde muligt at seponere anden immunosuppressiv behandling således, at langtidsbehandlingen kan fortsætte som <[(Sær)navn]> baseret monoterapi.

Forbedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Behandling af afstødning – voksne og børn

Øgede <[(Sær)navn]> doser, supplerende kortikosteroidbehandling, indsættelse af korte behandlingsperioder med mono/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Hvis man ser tegn på toksicitet (f.eks. udtalte bivirkninger se afsnit 4.8) kan det være nødvendigt at reducere doseringen af <[(Sær)navn]>.

Ved konvertering til <[(Sær)navn]> bør behandlingen starte med den anbefalede initiale perorale dosis for primær immunosuppression.

Information om skift fra ciclosporin til <[(Sær)navn]> findes i "Dosisjustering i specielle patientgrupper".

Doseringsvejledning – Nyretransplantation

Profylakse af transplantatafstødning – voksne

Peroral <[(Sær)navn]> behandling bør starte med 0,20 – 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Doseringen skal indledes inden 24 timer efter indgrebet.

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling, gives en intravenøs dosis på 0,05 – 0,10 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Profylakse af transplantatafstødning – børn

Initialt benyttes en peroral dosis på 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling, gives en intravenøs dosis på 0,075 – 0,100 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Dosisjustering i perioden efter transplantation hos voksne og børn

Doseringen af <[(Sær)navn]> reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i visse tilfælde muligt at seponere anden samtidig immunosuppressiv behandling, resulterende i <[(Sær)navn]> baseret behandling med 2 lægemidler. Forbedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik af tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Behandling af afstødning – voksne og børn

Øgede <[(Sær)navn]> doser, supplerende kortikosteroidbehandling, indsættelse af korte behandlingsperioder med mono/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Hvis man ser tegn på toksicitet (f.eks. udtalte bivirkninger se afsnit 4.8) kan det være nødvendigt at reducere doseringen af <[(Sær)navn]>.

Ved skift til <[(Sær)navn]>, bør behandlingen indledes med den initiale perorale dosis, der anbefales til primær immunosuppression.

Information om skift fra ciclosporin til <[(Sær)navn]> findes i "Dosisjustering i specielle patientgrupper".

Doseringsvejledning – Hjertetransplantationer

Profylakse af transplantatafstødning – voksne

<[(Sær)navn]> kan anvendes med antistofinduktion (hvilket muliggør forsinket start af <[(Sær)navn]> behandling), alternativt hos klinisk stabile patienter uden antistofinduktion.

Efter antistofinduktion bør peroral <[(Sær)navn]> behandling begynde med en dosis på 0,075 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Administrationen bør begynde inden 5 dage

efter operationen så snart patienten er stabil. Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling gives en intravenøs dosis på 0,01-0,02 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer. En alternativ strategi er publiceret hvor oral tacrolimus givet indenfor 12 timer efter transplantationen. Denne fremgangsmåde blev anvendt til patienter uden organsvigt (f.eks. nyresvigt). I dette tilfælde er en initial oral tacrolimusdosis på 2-4 mg/dag givet sammen med mycophenolat mofetil og kortikosteroider eller sammen med sirolimus og kortikosteroider.

Profylakse af transplantatafstødning - børn

<[(Sær)navn]> er blevet benyttet med og uden antistofinduktion til hjertetransplanterede børn.

Hvis <[(Sær)navn]> behandling er initieret intravenøst til patienter uden antistofinduktion er den anbefalede startdosis 0,03 – 0,05 mg/kg/dag som en kontinuerlig infusion over 24 timer, idet man forsøger at opnå tacrolimus fuldblodskoncentrationer på 15-25 ng/ml. Patienten skal overgå til peroral behandling så snart tilstanden tillader det. Den første perorale dosis bør være 0,30 mg/kg/dag med start 8 – 12 timer efter afslutning af den intravenøse behandling.

Hvis <[(Sær)navn]> behandling er initieret peroralt efter antistofinduktion er den anbefalede dosis 0,10 – 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Dosisjustering i perioden efter transplantation hos voksne og børn

Doseringen af <[(Sær)navn]> bliver sædvanligvis reduceret i løbet af perioden efter transplantationen. Bedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus og nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Behandling af afstødning – voksne og børn

Øgede <[(Sær)navn]> doser, supplerende kortikosteroidbehandling, indsættelse af korte behandlingsperioder med mono/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder.

Voksne patienter, der overgår til <[(Sær)navn]> behandling, bør initialt få perorale doser på 0,15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Børn, der overgår til <[(Sær)navn]>behandling, bør initialt få perorale doser på 0,20 - 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Information om skift fra ciclosporin til <[(Sær)navn]> findes i ”Dosisjustering i specielle patientgrupper”.

Doseringsvejledning – behandling af afstødning, andre allotransplantater

Dosisrekommandationerne for lunge-, pankreas- og intestinal transplantationer er baseret på begrænsede prospektive kliniske data. I lungetransplanterede patienter er <[(Sær)navn]> blevet brugt med en initial peroral dosis på 0,10 – 0,15 mg/kg/dag, i pancreastransplanterede patienter med en initial peroral dosis på 0,2 mg/kg/dag og ved intestinaltransplantation med en initial peroral dosis på 0,3 mg/kg/dag.

Dosisjustering i specielle patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisreduktion kan være nødvendig ved patienter med svær nedsat leverfunktion for at holde blodkoncentrationerne indenfor de anbefalede grænser.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da tacrolimus farmakokinetik er uafhængig af nyrefunktionen bør dosisjustering ikke være nødvendig. Imidlertid anbefales omhyggelig overvågning af nyrefunktionen på grund af den potentielle nefrotoksicitet (inkl. målinger af serumkreatinin koncentrationer, beregning af kreatinin clearance og kontrol af diurese).

Børn

Generelt behøver børn en dosering, der er 1½ - 2 gange højere end doseringen for voksne for at opnå samme blodkoncentrationer.

Ældre patienter

I dag er der intet der tyder på at doseringen skal justeres i ældre patienter.

Skift fra behandling med ciclosporin

Der bør udvises forsigtighed, når patienter skifter fra behandling med ciclosporin til

<[(Sær)navn]>baseret behandling se afsnit 4.4 og 4.5. Ciclosporin blodkoncentrationerne og patientens tilstand skal tages i betragtning før behandling med <[(Sær)navn]> indledes. Dosering bør udsættes i tilfælde af forhøjede ciclosporin blodkoncentrationer. I praksis kan behandling med <[(Sær)navn]> starte 12 – 24 timer efter ophør af ciclosporinbehandlingen.

Målinger af ciclosporin blodkoncentrationer bør fortsætte efter skift til <[(Sær)navn]>, da ciclosporinets clearance kan være påvirket.

Anbefalede fuldblodskoncentrationer

Dosering skal baseres primært på kliniske vurderinger af afstødning og tolerabilitet hos den enkelte patient.

Som en hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunoassays til bestemmelse af fuldblodskoncentrationen af tacrolimus, blandt andet et semi-automatiseret mikropartikel enzym immunoassay (MEIA). 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 fuldblodskoncentrationer med immunoassay metoder.

Blod dalkoncentrationer af <[(Sær)navn]> bør måles under den postoperative fase. Ved peroral dosering bør blodprøverne tages ca. 12 timer efter kapselindtagelse, umiddelbart før næste dosis. Hyppigheden af målinger afhænger af det kliniske behov. Da <[(Sær)navn]> er et lægemiddel med lav clearance kan det tage adskillige dage før en dosisændring afspejles i ændret blodkoncentration. Dalkoncentrationerne bør måles ca. 2 gange om ugen i den første tid efter operationen og derefter regelmæssigt med længere intervaller under vedligeholdelsesbehandlingen. Tacrolimus dalkoncentrationer bør også måles ved dosisjustering, ændring i immunsuppressionen eller ved samtidig administration af stoffer, der kan ændre koncentrationerne af tacrolimus (se afsnit 4.5). Kliniske undersøgelser viser, at behandlingen af de fleste patienter forløber godt, hvis blodkoncentrationerne 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 fuldblods dalkoncentrationerne generelt ligget fra 5 - 20 ng/ml for leverplanterede og fra 10 - 20 ng/ml for nyre- og hjertetransplanterede i den tidlige postoperative periode.

Efterfølgende har fuldblodskoncentrationerne generelt ligget på 5-15 ng/ml for lever-, nyre- og hjertetransplanterede ved vedligeholdelsesbehandling. Doseringen bør primært være baseret på en klinisk vurdering af afstødning og tolerabilitet for hver enkelt patient.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed overfor tacrolimus eller andre macrolider.

Kendt overfølsomhed overfor andre indholdsstoffer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I den første postoperative periode kontrolleres regelmæssigt med måling af blodtryk, EKG, neurologisk og visuel status, fastende blodsukker, elektrolytter (specielt kalium), lever- og nyrefunktion, hæmatologiske parametre, koagulationsstatus og plasmaprotein. Forekommer der klinisk relevante ændringer, skal justering af den immunsuppressive behandling overvejes.

Urtemedicin indeholdende prikbladet hyperikum eller anden urtemedicin bør undgås ved behandling med <[(Sær)navn]> pga. risikoen for inetraktioner, som kan medføre fald i blodkoncentrationen af tacrolimus og nedsat klinisk effekt (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Da blodets indhold af tacrolimus kan ændres signifikant efter diarré, anbefales ekstra monitorering af tacrolimuskoncentrationerne i forbindelse med diarré.

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

Ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum er i enkelte tilfælde blevet rapporteret som cardiomyopati i forbindelse med behandling med <[(Sær)navn]>. De fleste tilfælde har været reversible og er primært set hos børn, der har haft langt højere bloddalkoncentrationer af <[(Sær)navn]> end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere eller bestående hjertelidelse, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, væskeretention og ødem. Derfor skal patienter i risikogruppen, specielt små børn og patienter i intensiv immunsuppression kontrolleres

med f.eks. ekkokardiografi eller EKG før og efter transplantation (f.eks. initialt, efter 3 måneder og igen efter 9-12 måneder). Ved tegn på anomalier bør reduktion af <[(Sær)navn]> dosering eller skift til anden immunosuppressiv behandling overvejes. Tacrolimus kan forlænge QT intervallet men der mangler væsentligt bevis for at det forårsager Torsades de Pointes. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med konstanteret eller mistanke om medfødt langt QT syndrom.

Der er set EBV-associerede lymfoproliferative lidelser relaterede til behandling med <[(Sær)navn]>. Patienter, der overgår til behandling med <[(Sær)navn]> bør ikke samtidigt få antilymfocytbehandling. Der er rapporteret at små (< 2 år) EBV-VCA-negative børn har en øget risiko for at udvikle lymfoproliferative lidelser. Man skal derfor kende EBV-VCA-serologien hos disse, før man starter behandlingen. Under behandlingen anbefales hyppig kontrol med EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i måneder og er ikke som sådan en indikation på lymfoproliferativ lidelse eller lymfom.

Da behandling med immunosuppressive 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.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4. Det er også vist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i den intestinale væg. Samtidig brug af lægemidler og naturmedicin, der vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke metabolismen af tacrolimus og derved nedsætte eller øge blodkoncentrationerne af tacrolimus. Det anbefales derfor at måle tacrolimus blodkoncentrationer, når lægemidler som kan ændre CYP3A4 metabolismen benyttes samtidigt og at justere tacrolimus doseringen tilsvarende, for at vedligeholde konstant eksponering for tacrolimus (se afsnit 4.2 og 4.4).

Metabolismehæmmere

Følgende midler er vist at øge tacrolimus blodkoncentration: Der er set kraftige interaktioner med svampemidler som ketoconazol, fluconazol, itraconazol og voriconazol, det macrolide antibiotikum erythromycin eller HIV protease inhibitorer (f.eks. ritronavir). Samtidig brug af disse lægemidler nødvendiggør nedsættelse af doseringen af tacrolimus i næsten alle patienter. Svagere interaktioner er set med clotrimazol, clarithromycin, josamycin, nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazol og nefazodon.

Følgende midler er vist at være potentielle hæmmere på tacrolimus metabolisme *in vitro*:

Bromocriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephentyoin, miconazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, quinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Det er rapporteret at grapefrugtjuice øger koncentrationen af tacrolimus, hvorfor det bør undgås.

Metaboliske inducere

Følgende midler er vist klinisk at nedsætte tacrolimus blodkoncentration: Kraftige interaktioner er rapporteret med rifampicin, phenytoin og prikbladet hyperikum, som kan kræve øget dosering af tacrolimus til næsten alle patienter.

Der er også rapporteret klinisk relevante interaktioner med phenobarbital. Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider reducerer tacrolimus blodkoncentration.

Høje doser prednisolon eller metylprednisolon givet ved behandling af akut afstødning er i stand til at nedsætte eller øge tacrolimus blodkoncentrationer.

Carbamazepin, metamizol og isoniazid kan potentielt nedsætte tacrolimus koncentrationen.

Effekt af tacrolimus på andre lægemidlers metabolisme

Da tacrolimus er en kendt CYP3A4 inhibitor vil samtidig brug af tacrolimus påvirke metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4.

Ciclosporinets halveringstid er forlænget ved samtidig administrering af tacrolimus. Yderligere kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet. Af disse grunde kan samtidig administrering af

ciclosporin og tacrolimus ikke tilrådes og der bør udvises forsigtighed når der administreres tacrolimus til patienter, der tidligere er blevet behandlet med ciclosporin (se afsnit 4.2 og 4.4).

Tacrolimus øger blodkoncentrationen af phenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaserede kontrceptive piller med øget hormoneksponering til følge. Valg af prævention må derfor ske med omtanke.

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

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

Andre interaktioner som har klinisk skadelig effekt

Samtidig brug af tacrolimus og lægemidler med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt kan øge toksiciteten (f.eks. aminoglycosider, gyrase inhibitorer, vancomycin, cotrimoxazol, NSAID's, gangliclovir og aciclovir).

Øget nefrotoksicitet er set ved samtidig administrering af amphotericin B eller ibuprofen sammen med tacrolimus.

Da tacrolimus kan give hyperkaliæmi eller forstærke en allerede eksisterende hyperkaliæmi, bør man undgå høj kaliumindtagelse eller kaliumbesparende diuretika (f.eks. amilorid, triameteren og spiroolakton).

Immunosuppressorer kan påvirke respons på vaccinationer, der under behandling med tacrolimus kan vise sig mindre effektive. Brug af levende, afsvækkede vacciner skal undgås.

Proteinbinding

Tacrolimus bindes kraftigt til plasmaproteiner. Man bør derfor overveje interaktioner med andre lægemidler, der har høj affinitet for plasmaproteiner (f.eks. NSAID's, perorale antikoagulantia og perorale antidiabetika).

4.6 Graviditet og amning

Humane data viser, at tacrolimus er i stand til at passere placenta. Begrænsede data fra organtransplantations recipienter viser ikke tegn på en øget risiko for skadelige effekter på forløb og resultat af graviditet under tacrolimusbehandling i sammenligning med andre immunosuppressive midler. Der er indtil videre ingen relevante epidemiologiske data tilgængelige. På grund af behandlingsbehovet kan tacrolimus 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 *i uterus* anbefales overvågning af den nyfødte for tacrolimus bivirkninger (især for effekter på nyrerne). Der er risiko for præmatur fødsel (<37 uger) såvel som hyperkalæmi hos den nyfødte, hvilket dog normaliseres spontant.

Tacrolimus udviser embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser som var toksiske for moderen (se afsnit 5.3). Tacrolimus påvirker fertiliteten hos hanrotter (se afsnit 5.3).

Amning

Humane data viser at tacrolimus udskilles i modermælk. Da man ikke kan udelukke skadelige virkninger på fosteret, bør kvinder i <[(Sær)navn]>behandling ikke amme.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

[(Sær)navn] kan give visuelle og neurologiske forstyrrelser. Denne effekt kan forøges, hvis <[(Sær)navn]> er administreret sammen med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Det er vanskeligt at fastslå bivirkningsprofilen ved immunosuppressiv behandling som følge af den tilgrundliggende lidelse og samtidig indtagelse af anden medicin.

Nogle af de nedennævnte bivirkninger er reversible og/eller responderer på reduktion af doseringen. Peroral behandling synes at give anledning til de færreste bivirkninger i sammenligning med

parenteral anvendelse. Bivirkningerne nedenfor er grupperede efter faldende hyppighed: Meget almindelige ($> 1/10$), almindelige ($>1/100$, $<1/10$), usædvanlige ($>1/1000$, $<1/100$), sjældne ($>1/10.000$, $<1/1000$), meget sjældne ($<1/10.000$ inkl. enkelttilfælde).

Infektiøse og parasitære sygdomme

Som det er tilfældet ved behandling med andre potente immunosuppressive midler, øger behandlingen med tacrolimus patienternes modtagelighed for infektioner med vira, bakterier, fungi og/eller protozoer; også forløbet af eksisterende infektionssygdomme kan forværres.

Systemiske såvel som lokale infektioner kan forekomme.

Godartede, ondartede og uspecificerede svulster

Patienter i immunosuppressiv behandling har en øget risiko for at få maligne lidelser.

Benigne og maligne neoplastiske lidelser inklusiv EBV-associerede lymfoproliferative lidelser og maligne tilstande i huden er blevet rapporteret.

Sygdomme i blod- og lymfesystem

Almindelige: anæmi, leukopeni, thrombocytopeni, leukocytose, unormale røde blodcelle analyser

Usædvanlige: koagulationsforstyrrelser, unormale koagulations- og blødningsanalyser, pancytopeni, neutropeni

Sjældne: thrombotic thrombocytopenic purpura, hypothrombopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaktioner er observeret i patienter, der fik tacrolimus (se afsnit 4.4)

Endokrine sygdomme

Sjældne: hirsutisme

Stofskiftesygdom og ernæringsbetingede sygdomme

Meget almindelige: hyperglykæmi, diabetes mellitus, hyperkaliæmi

Almindelige: hypomagnesæmi, hypofosfatæmi, hypokaliæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi, hypervolæmi, hyperurikæmi, nedsat appetit, anoreksi, metabolisk acidose, hyperlipidæmi, hypercholesterolæmi, hypertriglyceridæmi, andre elektrolytforstyrrelser

Usædvanlige: dehydrering, hypoproteinæmi, hyperfosfatæmi, hypoglykæmi

Psykiske lidelser

Meget almindelige: insomnia

Almindelige: angstelse, konfusion og disorientering, depression, nedtrykthed, følelsesmæssig labilitet, mareridt, hallucinationer, mentale lidelser

Usædvanlige: psykotiske forstyrrelser

Sygdomme i nervesystemet

Meget almindelige: tremor, hovedpine

Almindelige: krampeanfald, bevidsthedsforstyrrelser, ændringer i følesansen (f.eks. paræstesier), perifere neuropati, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet

Usædvanlige: koma, blødning i centralnervesystemet og hjerneblødning, encephalopati, taleforstyrrelser, amnesi

Sjældne: hypertoni

Meget sjældne: myastenia

Øjensygdomme

Almindelige: sløret syn, fotofobi, øjenlidelser

Usædvanlige: katarakt

Sjældne: blindhed

Sygdomme i det ydre og det indre øre

Almindelige:	tinnitus
Usædvanlige:	hypoacusis
Sjældne:	døvhed
Meget sjældne:	nedsat hørelse

Hjertesygdomme

Almindelig:	iskæmiske tilstande, takykardi
Usædvanlige:	ventrikulære arytmier og hjertestop, hjertesvigt, kardiomyopati, ventrikulær hypertrofi, supraventrikulær arythmi, palpitationer, EKG forandringer, forandringer i hjerterytme og puls
Sjældne:	perikardial ekssudation
Meget sjældne:	unormalt ekkokardiogram

Karsygdomme

Meget almindelige:	hypertension
Almindelige:	blødning, tromboemboliske og iskæmiske tilstande, kredsløbsslidelse, hypotension
Usædvanlige:	infarkt, dyb venetrombose, shock

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum

Almindelige:	dyspnø, parenkym lungelidelse, pleural ekssudation, pharyngitis, hoste, tilstopning og inflammation i næsen
Usædvanlig:	nedsat åndedrætsfunktion, lidelse i luftvejene, astma
Sjældne:	akut respiratory distress syndrom

Gastrointestinale sygdomme

Meget almindelig:	diarré, kvalme
Almindelige:	inflammatoriske og ulcerative lidelser i mave-tarmkanalen, blødning i mave-tarmkanalen, ulcerøs stomatitis, ascites, opkastning, smerter i abdomen, dyspepsi, obstipation, flatulens, oppustethed, tynd afføring, symptomer fra mave-tarmkanalen
Usædvanlige:	paralytisk ileus, peritonitis, akut og kronisk pankreatitis, øget blod amylase, gastrosofagal reflux, nedsat tømning af mavesækken
Sjældne:	subileus, cyster i pancreas

Sygdomme i lever og galdeveje

Almindelige:	unormal leverenzymtal og funktion, cholestase og gulsot, skade på leverceller og hepatitis, cholangitis
Sjældne:	trombose i leverarterie, venoocclusive liver disease
Meget sjældne:	leversvigt, galdevejsstenose

Sygdomme i hud og subkutane væv

Almindelige:	pruritus, udslæt, alopecia, akne, svedudbrud
Usædvanlige:	dermatitis, photosensibilisering
Sjældne:	toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom)
Meget sjældne:	Stevens-Johnson syndrom

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv

Almindelige:	artralgi, muskelkramper, smerter i lemmer, rygsmerter
Usædvanlige:	ledproblemer

Sygdomme i nyre og urinveje

Meget almindelige:	nyreinsufficiens
Almindelige:	nyresvigt, akut nyresvigt, oliguri, renal tubulær nekrose, toksisk neuropati, vandladningsproblemer, symptomer fra blære og urinveje
Usædvanlige:	anuri, hæmolytisk uræmisk syndrom

Meget sjældne: neuropati, hæmaturi

Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme

Usædvanlige: dysmennoré og uterin blødning

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Almindelige: asteni, feber, ødem, smerter og ubehag, stigning i basisk phosphatase, vægtøgning, ændret opfattelse af kropstemperatur

Usædvanlige: multiorgan svigt, influenza lignende symptomer, temperaturintolerans, trykken for brystet, nevøsitet, fremmedfølelse, øget blod lactatdehydrogenase, vægtfald

Sjældne: tørst, svækkelse, trykken for brystet, nedsat bevægelighed, mavesår

Meget sjældne: øget fedtvæv

Skader, forgiftninger og komplikationer ved medicinske procedurer

Almindelige: funktionssvigt af primær graft

4.9 Overdosering

Erfaringerne er begrænsede. I rapporterede tilfælde af overdosering har symptomerne været: Tremor, hovedpine, kvalme og opkastninger, infektioner, urticaria, lethargi, forhøjet blodurinstof samt forhøjet serumkreatinin og øget alanin-aminotransferase.

Der findes ingen specifik antidot til <[(Sær)navn]>behandling. I tilfælde af overdosering må man benytte almene understøttende midler og symptomatisk behandling.

Som følge af den høje molekylévægt, den ringe vandopløselighed og stærke binding til erythrocytter og plasmaprotein vil <[(Sær)navn]> ikke være dialysabelt. I nogle få tilfælde med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration eller hæmodiafiltration. Ved peroral overdosering kan maveskyllning og/eller indgift absorberende stoffer (så som medicinsk kul) forsøges kort tid efter indtagelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Macrolid immunosuppressant, ATC-kode: L04A A05

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

På molekylært niveau synes virkningen af tacrolimus at være medieret af binding til cytosol protein (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 transkriptionen af visse lymfokingener forhindres. Tacrolimus er et meget potent immunosuppressivt middel, der har vist aktivitet i både *in vitro* og *in vivo* undersøgelser.

Tacrolimus hæmmer specielt dannelsen af cytotoxiske lymfocytter, som er hovedansvarlig for transplantat afstødning. Tacrolimus hæmmer T-celleaktivering og T-hjælpercelle afhængig B-celleproliferation, samt dannelsen af lymfokiner (såsom interleukin-2 og -3 og γ -interferon) og nedreguleringen af interleukin-2 receptorer.

Resultater fra publicerede data fra anden primær organtransplantation

<[(Sær)navn]> er blevet en accepteret behandling som primært immunosuppressivum i forbindelse med pancreas, lunge og intestinale transplantationer. I publicerede prospektive studier var tacrolimus primært immunosuppressivum i omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Tacrolimus tolerabilitet i disse publicerede studier svarer til hvad der blev rapporteret fra store studier, hvor tacrolimus blev benyttet til primær behandling efter lever, nyre og hjerte transplantationer. Effekresultaterne af de største studier i hver indikation er resumeret nedenfor.

Lungetransplantation

Interimanalysen af et nyligt afsluttet multicenterstudie 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 peroral tacrolimus administreret i doser på 0,05 – 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 patientoverlevelseshraten var 80,8% i tacrolimusgruppen og 83% i ciclosporingruppen (Treede et al., 3rd ICISan Diego; US, 2004, Abstract 22).

Et andet randomiseret studie 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, peroral 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 patientoverlevelseshraten var 83% i tacrolimusgruppen og 71% i ciclosporingruppen, 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 ciclosporingruppen.

Man så obliterativ bronchiolitis i 21,7% af patienterne i tacrolimus sammenlignet med 38,0% af patienterne i ciclosporingruppen (p=0,025). Signifikant flere patienter i ciclosporingruppen (n=13) 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 et 2-center studie, 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 overlevelseshrater var 73,1% i tacrolimusgruppen versus 79,2% i ciclosporingruppen. Fravær af akut afstødning var højere i tacrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7% versus 45,8%) og 1 år efter lungetransplantation (50% versus 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De 3 studier viser ens overlevelseshrater. Incidensen af akut afstødning var numerisk lavere med tacrolimus i alle 3 studier og et af studierne rapporterede signifikant lavere incidens af oblitererende bronchiolitis syndrom med tacrolimus.

Pancreastransplantation

Et multicenter studie, hvori der indgik 205 patienter, der gennemgik simultan pancreas-nyretransplantation blev randomiseret til tacrolimus (n=103) eller til ciclosporin (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. Pancreas overlevelse var efter 1 år signifikant bedre med tacrolimus end med ciclosporin : 91,3% versus 74,5% (p< 0,0005) medens overlevelsen af nyretransplantater var ens i de 2 grupper. I alt 34 patienter skiftede behandling fra ciclosporin til tacrolimus, medens kun 6 tacrolimuspatienter havde behov for en alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221)

Intestinal transplantation

Publicerede kliniske resultater fra et enkelt center om brug af tacrolimus som primær behandling efter intestinale transplantationer viste at overlevelseshraten af 155 patienter (65 intestinal alene, 75 lever og tarm og 25 multivicerale) der fik tacrolimus og prednisolon var 75% efter 1 år, 54% efter 5 år og 42% efter 10 år. I de første år var den initiale perorale dosis af tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Resultaterne blev kontinuerligt forbedrede med øget erfaring over en periode på 11 år. Forskellige innovationer som teknik til tidlig diagnose af Epstein-Bar (EBV) og CMV infektioner, knoglemarvs forøgelse, samtidig brug af interleukin-2 antagonist daclizumab, lavere initiale doser af tacrolimus med dalkoncentrationer på 10-15 ng/ml og senest allotransplantat bestråling, har bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I mennesker er det vist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarmkanalen. Efter peroral administrering af <[(Sær)navn]> kapsler ses peak blodkoncentrationer (C_{max}) af tacrolimus efter omkring 1-3 timer. I nogle patienter synes tacrolimus dog at blive kontinuerligt absorberet over en

længere periode, således at man får en relativ flad absorptionsprofil. Den perorale middelbiotilgængelighed ligger mellem 20% - 25%.

Efter peroral administrering (0,30 mg/kg/dag) til levertransplanterede patienter opnåede flertallet steady-state koncentrationer af <[(Sær)navn]> i løbet af 3 dage.

Hos raske forsøgspersoner er kapsler hårde à <[(Sær)navn]> 0,5 mg, <[(Sær)navn]> 1 mg og <[(Sær)navn]> 5 mg bio-ækvivalente når de administreres i ækvivalente doser.

Både hastighed og absorberet mængde tacrolimus er størst i fastende tilstand. Fødeindtagelse nedsætter både hastighed og absorberet mængde tacrolimus. Effekten er størst efter et meget fedtholdigt måltid, hvorimod effekten er mindre udtalt efter et kulhydrat rigt måltid.

Hos stabile levertransplanterede patienter, er den perorale biotilgængelighed reduceret når <[(Sær)navn]> administreres efter et måltid med moderat fedtindhold (34% af kalorierne). Der var et fald i AUC (27%) og i C_{max} (50%) og en øgningen af t_{max} (173%) i fuldblod.

I en undersøgelse med stabile nyretransplanterede patienter er virkningen på peroral biotilgængelighed mindre udtalt ved indgift af <[(Sær)navn]> umiddelbart efter en normal kontinental morgenmad. Der var et fald i AUC (2-12%) og C_{max} (15-38%) og en øgning af t_{max} (38-80%) i fuldblod.

Galdeflow påvirker ikke absorption af <[(Sær)navn]>.

Der er god korrelation mellem AUC og fuldblodskoncentrationerne ved steady-state. Måling af fuldblodskoncentrationer giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling og elimination

Tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion kan bedst beskrives med en to-compartment model.

Tacrolimus er kraftigt bundet til erythrocytterne, således at helblod/plasmakvotienten er ca. 20:1. I plasma er tacrolimus stærkt bundet (>98,8%) til plasmaprotein, 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 steady-state distributionsvolumen på ca. 1300 l. Det tilsvarende tal baseret på fuldblod var 47,6 l.

Tacrolimus har en lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale body clearance (TBC) beregnet fra fuldblodskoncentrationer 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.

Levertransplanterede børn har en TBC, der er ca. det dobbelte af værdien hos voksne levertransplanterede. Faktorer som lav hæmatokrit og lavt serumprotein, 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 fra gruppe til gruppe. Hos raske forsøgspersoner er middelværdien for halveringstiden i fuldblod ca. 43 timer. Hos levertransplanterede voksne og børn var værdien henholdsvis 11,7 timer og 12,4 timer og hos voksne nyretransplanterede fandt man en værdi på 15,6 timer. Øget clearance medfører kortere halveringstid hos transplanterede patienter.

Metabolisme og biotransformation

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, primært af cytochrom P450-3A4. 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.

Udskillelse

Efter peroral og efter intravenøs administrering af ^{14}C -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 Prækliniske sikkerhedsdata

Nyrer og pankreas var de primære organer, der blev påvirket i toksicitetsstudier på rotter og bavianer. Hos rotter forårsagede tacrolimus toksiske virkninger på nervesystem og øjne. Der sås reversible kardiotoxiske effekter hos kaniner efter intravenøs tacrolimus. Embryoføtal toksicitet sås hos rotter og kaniner og var begrænset til doser, som forårsagede signifikant toksicitet hos moderdyrene. Hos hunrotter blev den reproduktive funktion inklusiv fødsel nedsat 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 Fortegnelse over hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballage (art og indhold)

[Udfyldes nationalt]

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

[Udfyldes nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af transplantatafstødning til nyre, lever og hjerte allotransplantat recipienter.

Behandling af allotransplantat afstødning, der er resistent for behandling med andre immunosuppressive lægemidler.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med <[(Sær)navn]> kræver omhyggelig monitorering af et velkvalificeret og specielt uddannet personale. Behandlingen bør udelukkende foretages af speciallæger med særlig indsigt i immunosuppressiv behandling af organtransplanterede patienter.

Generelle overvejelser

Begyndelsesdoseringen angivet nedenfor er kun vejledende. <[(Sær)navn]> dosis skal primært baseres på klinisk bedømmelse af afstødning og tolerabilitet for hver enkelt patient vejledt af målinger af blodkoncentration (de anbefalede mål for fuldblods dalkoncentrationer er angivet nedenfor). I tilfælde af tydelige kliniske tegn på afstødning, bør ændring af det immunosuppressive regime overvejes. <[(Sær)navn]> kan administreres intravenøst eller oralt. Sædvanligvis kan doseringen begynde oralt; om nødvendigt ved at administrere indholdet af kapsler suspenderet i vand via nasogastrisk sonde. <[(Sær)navn]> administreres rutinemæssigt med andre immunosuppressive midler i den første postoperative periode. Doseringen af <[(Sær)navn]> kan variere afhængig af det valgte immunosuppressive regime.

Administrationsmåde

Koncentratet må kun benyttes til intravenøs infusion efter fortynding med passende infusionsvæske (se afsnit 6.6).

Varighed af dosering

Patienter skal overgå fra intravenøs til oral behandling så snart tilstanden tillader det. Intravenøs behandling bør ikke strække sig over mere end 7 dage.

Doseringsvejledning - Lever transplantation

Profylakse af transplantatafstødning - voksne

Initialt benyttes en peroral dosering på 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, fordelt på to doser (f.eks. morgen og aften). Doseringen skal indledes ca. 12 timer efter indgrebet.

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling gives en intravenøs dosis på 0,01 - 0,05 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Profylakse af transplantatafstødning - børn

Der skal gives en initial peroral dosis på 0,30 mg/kg/dag, fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling gives en intravenøs dosis på 0,05 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Dosisjustering i perioden efter transplantation hos voksne og børn

Doseringen af <[(Sær)navn]> reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i nogle tilfælde muligt at seponere anden immunosuppressiv behandling således, at langtidsbehandlingen kan fortsætte som <[(Sær)navn]> baseret monoterapi.

Forbedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Behandling af afstødning – voksne og børn

Øgede <[(Sær)navn]> doser, supplerende kortikosteroidbehandling, indsættelse af korte behandlingsperioder med mono/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Hvis man ser tegn på toksicitet (f.eks. udtalte bivirkninger se afsnit 4.8) kan det være nødvendigt at reducere doseringen af <[(Sær)navn]>.

Ved konvertering til <[(Sær)navn]> bør behandlingen starte med den anbefalede initiale perorale dosis for primær immunosuppression.

Information om skift fra ciclosporin til <[(Sær)navn]> findes i "Dosisjustering i specielle patientgrupper".

Doseringsvejledning – Nyretransplantation

Profylakse af transplantatafstødning – voksne

Peroral <[(Sær)navn]> behandling bør starte med 0,20 – 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Doseringen skal indledes inden 24 timer efter indgrebet.

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling, gives en intravenøs dosis på 0,05 – 0,10 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Profylakse af transplantatafstødning – børn

Initialt benyttes en peroral dosis på 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling, gives en intravenøs dosis på 0,075 – 0,100 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

Dosisjustering i perioden efter transplantation hos voksne og børn

Doseringen af <[(Sær)navn]> reduceres sædvanligvis i perioden efter transplantationen. Det er i visse tilfælde muligt at seponere anden samtidig immunosuppressiv behandling, resulterende i <[(Sær)navn]>baseret behandling med 2 lægemidler. Forbedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik af tacrolimus, hvilket kan nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Behandling af afstødning – voksne og børn

Øgede <[(Sær)navn]> doser, supplerende kortikosteroidbehandling, indsættelse af korte behandlingsperioder med mono/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder. Hvis man ser tegn på toksicitet (f.eks. udtalte bivirkninger se afsnit 4.8) kan det være nødvendigt at reducere doseringen af <[(Sær)navn]>.

Ved skift til <[(Sær)navn]>, bør behandlingen indledes med den initiale perorale dosis, der anbefales til primær immunosuppression.

Information om skift fra ciclosporin til <[(Sær)navn]> findes i "Dosisjustering i specielle patientgrupper".

Doseringsvejledning – Hjertetransplantationer

Profylakse af transplantatafstødning – voksne

<[(Sær)navn]> kan anvendes med antistofinduktion (hvilket muliggør forsinket start af <[(Sær)navn]> behandling), alternativt hos klinisk stabile patienter uden antistofinduktion.

Efter antistofinduktion bør peroral <[(Sær)navn]> behandling begynde med en dosis på 0,075 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Administrationen bør begynde inden 5 dage efter operationen så snart patienten er stabil. Hvis den kliniske tilstand ikke tillader peroral behandling gives en intravenøs dosis på 0,01-0,02 mg/kg/dag som kontinuerlig infusion over 24 timer.

En alternativ strategi er publiceret hvor oral tacrolimus givet indenfor 12 timer efter transplantationen. Denne fremgangsmåde blev anvendt til patienter uden organsvigt (f.eks. nyresvigt). I dette tilfælde er

en initial oral tacrolimusdosis på 2-4 mg/dag givet sammen med mycophenolat mofetil og kortikosteroider eller sammen med sirolimus og kortikosteroider.

Profylakse af transplantaatafstødning - børn

<[(Sær)navn]> er blevet benyttet med og uden antistofinduktion til hjertetransplanterede børn. Hvis <[(Sær)navn]> behandling er initieret intravenøst til patienter uden antistofinduktion er den anbefalede startdosis 0,03 – 0,05 mg/kg/dag som en kontinuerlig infusion over 24 timer, idet man forsøger at opnå tacrolimus fuldblodskoncentrationer på 15-25 ng/ml. Patienten skal overgå til peroral behandling så snart tilstanden tillader det. Den første perorale dosis bør være 0,30 mg/kg/dag med start 8 – 12 timer efter afslutning af den intravenøse behandling.

Hvis <[(Sær)navn]> behandling er initieret peroralt efter antistofinduktion er den anbefalede dosis 0,10 – 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Dosisjustering i perioden efter transplantation hos voksne og børn

Doseringen af <[(Sær)navn]> bliver sædvanligvis reduceret i løbet af perioden efter transplantationen. Bedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus og nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Behandling af afstødning – voksne og børn

Øgede <[(Sær)navn]> doser, supplerende kortikosteroidbehandling, indsættelse af korte behandlingsperioder med mono/polyklonale antistoffer er blevet benyttet til at behandle afstødningsepisoder.

Voksne patienter, der overgår til <[(Sær)navn]> behandling, bør initialt få perorale doser på 0,15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Børn, der overgår til <[(Sær)navn]>behandling, bør initialt få perorale doser på 0,20 - 0,30 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften).

Information om skift fra ciclosporin til <[(Sær)navn]> findes i ”Dosisjustering i specielle patientgrupper”.

Doseringsvejledning – behandling af afstødning, andre allotransplantater

Dosisrekommandationerne for lunge-, pankreas- og intestinal transplantationer er baseret på begrænsede prospektive kliniske data. I lungetransplanterede patienter er <[(Sær)navn]> blevet brugt med en initial peroral dosis på 0,10 – 0,15 mg/kg/dag, i pancreastransplanterede patienter med en initial peroral dosis på 0,2 mg/kg/dag og ved intestinaltransplantation med en initial peroral dosis på 0,3 mg/kg/dag.

Dosisjustering i specielle patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisreduktion kan være nødvendig ved patienter med svær nedsat leverfunktion for at holde blodkoncentrationerne indenfor de anbefalede grænser.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Da tacrolimus farmakokinetik er uafhængig af nyrefunktionen bør dosisjustering ikke være nødvendig. Imidlertid anbefales omhyggelig overvågning af nyrefunktionen på grund af den potentielle nefrotoksicitet (inkl. målinger af serumkreatinin koncentrationer, beregning af kreatinin clearance og kontrol af diurese).

Børn

Generelt behøver børn en dosering, der er 1½ - 2 gange højere end doseringen for voksne for at opnå samme blodkoncentrationer.

Ældre patienter

I dag er der intet der tyder på at doseringen skal justeres i ældre patienter.

Skift fra behandling med ciclosporin

Der bør udvises forsigtighed, når patienter skifter fra behandling med ciclosporin til

<[(Sær)navn]>baseret behandling se afsnit 4.4 og 4.5. Ciclosporin blodkoncentrationerne og patientens tilstand skal tages i betragtning før behandling med <[(Sær)navn]> indledes. Dosering bør udsættes i tilfælde af forhøjede ciclosporin blodkoncentrationer. I praksis kan behandling med <[(Sær)navn]> starte 12 – 24 timer efter ophør af ciclosporinbehandlingen.

Målinger af ciclosporin blodkoncentrationer bør fortsætte efter skift til <[(Sær)navn]>, da ciclosporinets clearance kan være påvirket.

Anbefalede fuldblodskoncentrationer

Dosering skal baseres primært på kliniske vurderinger af afstødning og tolerabilitet hos den enkelte patient.

Som en hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunoassays til bestemmelse af fuldblodskoncentrationen af tacrolimus, blandt andet et semi-automatiseret mikropartikel enzym immunoassay (MEIA). 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 fuldblodskoncentrationer med immunoassay metoder.

Blod dalkoncentrationer af <[(Sær)navn]> bør måles under den postoperative fase. Ved peroral dosering bør blodprøverne tages ca. 12 timer efter kapselindtagelse, umiddelbart før næste dosis. Hyppigheden af målinger afhænger af det kliniske behov. Da <[(Sær)navn]> er et lægemiddel med lav clearance kan det tage adskillige dage før en dosisændring afspejles i ændret blodkoncentration. Dalkoncentrationerne bør måles ca. 2 gange om ugen i den første tid efter operationen og derefter regelmæssigt med længere intervaller under vedligeholdelsesbehandlingen. Tacrolimus dalkoncentrationer bør også måles ved dosisjustering, ændring i immunsuppressionen eller ved samtidig administration af stoffer, der kan ændre koncentrationerne af tacrolimus (se afsnit 4.5). Kliniske undersøgelser viser, at behandlingen af de fleste patienter forløber godt, hvis blodkoncentrationerne 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 fuldblods dalkoncentrationerne generelt ligget fra 5 - 20 ng/ml for leverplanterede og fra 10 - 20 ng/ml for nyre- og hjertetransplanterede i den tidlige postoperative periode. Efterfølgende har fuldblodskoncentrationerne generelt ligget på 5-15 ng/ml for lever-, nyre- og hjertetransplanterede ved vedligeholdelsesbehandling. Doseringen bør primært være baseret på en klinisk vurdering af afstødning og tolerabilitet for hver enkelt patient.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed overfor tacrolimus eller andre macrolider.

Kendt overfølsomhed overfor andre indholdstoffer <Udfyldes nationalt - især polyoxyethylenhydrogeniseret ricinusolie eller strukturelrelaterede stoffer.>

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I den første postoperative periode kontrolleres regelmæssigt med måling af blodtryk, EKG, neurologisk og visuel status, fastende blodsukker, elektrolytter (specielt kalium), lever- og nyrefunktion, hæmatologiske parametre, koagulationsstatus og plasmaprotein. Forekommer der klinisk relevante ændringer, skal justering af den immunosuppressive behandling overvejes.

Urtemedicin indeholdende prikbladet hyperikum eller anden urtemedicin bør undgås ved behandling med <[(Sær)navn]> pga. risikoen for inetraktioner, som kan medføre fald i blodkoncentrationen af tacrolimus og nedsat klinisk effekt (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Da blodets indhold af tacrolimus kan ændres signifikant efter diarré, anbefales ekstra monitorering af tacrolimuskoncentrationerne i forbindelse med diarré.

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

Ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum er i enkelte tilfælde blevet rapporteret som cardiomyopati i forbindelse med behandling med <[(Sær)navn]>. De fleste tilfælde har været reversible og er primært set hos børn, der har haft langt højere bloddalkoncentrationer af <[(Sær)navn]> end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere eller bestående hjertelidelse, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, væskeretention og ødem. Derfor skal patienter i risikogruppen, specielt små børn og patienter i intensiv immunsuppression kontrolleres med f.eks. ekkokardiografi eller EKG før og efter transplantation (f.eks. initialt, efter 3 måneder og igen efter 9-12 måneder). Ved tegn på anomalier bør reduktion af <[(Sær)navn]> dosering eller skift til anden immunsuppressiv behandling overvejes. Tacrolimus kan forlænge QT intervallet men der

mangler væsentligt bevis for at det forårsager Torsades de Pointes. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med konstanteret eller mistanke om medfødt langt QT syndrom.

Der er set EBV-associerede lymfoproliferative lidelser relaterede til behandling med <[(Sær)navn]>. Patienter, der overgår til behandling med <[(Sær)navn]> bør ikke samtidigt få antilymfocytbehandling. Der er rapporteret at små (< 2 år) EBV-VCA-negative børn har en øget risiko for at udvikle lymfoproliferative lidelser. Man skal derfor kende EBV-VCA-serologien hos disse, før man starter behandlingen. Under behandlingen anbefales hyppig kontrol med EBV-PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i måneder og er ikke som sådan en indikation på lymfoproliferativ lidelse eller lymfom.

Da behandling med immunosuppressive 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.

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

Infusionsvæsken kan give irritation på injektionsstedet, hvis det rekonstituerede <[(Sær)navn]> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning fejlagtigt gives intraarterielt eller perivasalt.

[Udfyldes nationalt]

<[(Sær)navn]> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning indeholder polyoxyethylenhydrogeniseret ricinusolie, der kan give anafylaktiske reaktioner. Man bør derfor udvise forsigtighed ved patienter, der tidligere er blevet behandlet med i.v. injektion eller infusion af lægemidler indeholdende polyoxyethylenhydrogeniseret ricinusolie og patienter med allergi. Risikoen for anafylaktiske reaktioner kan reduceres ved langsom infusion af <[(Sær)navn]> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning eller ved forudgående administrering af antihistamin.

Ethanolindholdet (638 mg/ml) i <[(Sær)navn]> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning bør tages i betragtning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4. Det er også vist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i den intestinale væg. Samtidig brug af lægemidler og naturmedicin, der vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke metabolismen af tacrolimus og derved nedsætte eller øge blodkoncentrationerne af tacrolimus. Det anbefales derfor at måle tacrolimus blodkoncentrationer, når lægemidler som kan ændre CYP3A4 metabolismen benyttes samtidigt og at justere tacrolimus doseringen tilsvarende, for at vedligeholde konstant eksponering for tacrolimus (se afsnit 4.2 og 4.4).

Metabolismehæmmere

Følgende midler er vist at øge tacrolimus blodkoncentration: Der er set kraftige interaktioner med svampemidler som ketoconazol, fluconazol, itraconazol og voriconazol, det macrolide antibiotikum erythromycin eller HIV protease inhibitorer (f.eks. ritronavir). Samtidig brug af disse lægemidler nødvendiggør nedsættelse af doseringen af tacrolimus i næsten alle patienter. Svagere interaktioner er set med clotrimazol, clarithromycin, josamycin, nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil, danazol, ethinylestradiol, omeprazol og nefazodon.

Følgende midler er vist at være potentielle hæmmere på tacrolimus metabolisme *in vitro*:

Bromocriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephentyoin, miconazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, quinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Det er rapporteret at grapefrugtjuice øger koncentrationen af tacrolimus, hvorfor det bør undgås.

Metaboliske inducere

Følgende midler er vist klinisk at nedsætte tacrolimus blodkoncentration: Kraftige interaktioner er rapporteret med rifampicin, phenytoin og prikbladet hyperikum, som kan kræve øget dosering af tacrolimus til næsten alle patienter.

Der er også rapporteret klinisk relevante interaktioner med phenobarbital. Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider reducerer tacrolimus blodkoncentration.

Høje doser prednisolon eller metylprednisolon givet ved behandling af akut afstødning er i stand til at nedsætte eller øge tacrolimus blodkoncentrationer.
Carbamazepin, metamizol og isoniazid kan potentielt nedsætte tacrolimus koncentrationen.

Effekt af tacrolimus på andre lægemidlers metabolisme

Da tacrolimus er en kendt CYP3A4 inhibitor vil samtidig brug af tacrolimus påvirke metabolismen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4.

Ciclosporinets halveringstid er forlænget ved samtidig administrering af tacrolimus. Yderligere kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet. Af disse grunde kan samtidig administrering af ciclosporin og tacrolimus ikke tilrådes og der bør udvises forsigtighed når der administreres tacrolimus til patienter, der tidligere er blevet behandlet med ciclosporin (se afsnit 4.2 og 4.4).

Tacrolimus øger blodkoncentrationen af phenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaserede kontrceptive piller med øget hormoneksponering til følge. Valg af prævention må derfor ske med omtanke.

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

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

Andre interaktioner som har klinisk skadelig effekt

Samtidig brug af tacrolimus og lægemidler med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt kan øge toksiciteten (f.eks. aminoglycosider, gyrase inhibitorer, vancomycin, cotrimoxazol, NSAID's, gangliclovir og aciclovir).

Øget nefrotoksicitet er set ved samtidig administrering af amphotericin B eller ibuprofen sammen med tacrolimus.

Da tacrolimus kan give hyperkaliæmi eller forstærke en allerede eksisterende hyperkaliæmi, bør man undgå høj kaliumindtagelse eller kaliumbesparende diuretika (f.eks. amilorid, triameteren og spiro-lakton).

Immunosuppressorer kan påvirke respons på vaccinationer, der under behandling med tacrolimus kan vise sig mindre effektive. Brug af levende, afsvækkede vacciner skal undgås.

Proteinbinding

Tacrolimus bindes kraftigt til plasmaproteiner. Man bør derfor overveje interaktioner med andre lægemidler, der har høj affinitet for plasmaproteiner (f.eks. NSAID's, perorale antikoagulantia og perorale antidiabetika).

4.6 Graviditet og amning

Humane data viser, at tacrolimus er i stand til at passere placenta. Begrænsede data fra organtransplantations recipienter viser ikke tegn på en øget risiko for skadelige effekter på forløb og resultat af graviditet under tacrolimusbehandling i sammenligning med andre immunosuppressive midler. Der er indtil videre ingen relevante epidemiologiske data tilgængelige. På grund af behandlingsbehovet kan tacrolimus 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 *i uterus* anbefales overvågning af den nyfødte for tacrolimus bivirkninger (især for effekter på nyrerne). Der er risiko for præmatur fødsel (<37 uger) såvel som hyperkalæmi hos den nyfødte, hvilket dog normaliseres spontant.

Tacrolimus udviser embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser som var toksiske for moderen (se afsnit 5.3). Tacrolimus påvirker fertiliteten hos hanrotter (se afsnit 5.3).

Amning

Humane data viser at tacrolimus udskilles i modermælk. Da man ikke kan udelukke skadelige virkninger på fosteret, bør kvinder i <[(Sær)navn]>behandling ikke amme.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Det er vanskeligt at fastslå bivirkningsprofilen ved immunosuppressiv behandling som følge af den tilgrundliggende lidelse og samtidig indtagelse af anden medicin.

Nogle af de nedennævnte bivirkninger er reversible og/eller responderer på reduktion af doseringen. Peroral behandling synes at give anledning til de færreste bivirkninger i sammenligning med parenteral anvendelse. Bivirkningerne nedenfor er grupperede efter faldende hyppighed: Meget almindelige ($> 1/10$), almindelige ($> 1/100$, $< 1/10$), usædvanlige ($> 1/1000$, $< 1/100$), sjældne ($> 1/10.000$, $< 1/1000$), meget sjældne ($< 1/10.000$ inkl. enkelttilfælde).

Infektiøse og parasitære sygdomme

Som det er tilfældet ved behandling med andre potente immunosuppressive midler, øger behandlingen med tacrolimus patienternes modtagelighed for infektioner med vira, bakterier, fungi og/eller protozoer; også forløbet af eksisterende infektionssygdomme kan forværres. Systemiske såvel som lokale infektioner kan forekomme.

Godartede, ondartede og uspecificerede svulster

Patienter i immunosuppressiv behandling har en øget risiko for at få maligne lidelser. Benigne og maligne neoplastiske lidelser inklusiv EBV-associerede lymfoproliferative lidelser og maligne tilstande i huden er blevet rapporteret.

Sygdomme i blod- og lymfesystem

Almindelige:	anæmi, leukopeni, thrombocytopeni, leukocytose, unormale røde blodcelle analyser
Usædvanlige:	koagulationsforstyrrelser, unormale koagulations- og blødningsanalyser, pancytopeni, neutropeni
Sjældne:	thrombotic thrombocytopenic purpura, hypothrombopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaktioner er observeret i patienter, der fik tacrolimus (se afsnit 4.4)

Endokrine sygdomme

Sjældne:	hirsutisme
----------	------------

Stofskiftesygdom og ernæringsbetingede sygdomme

Meget almindelige:	hyperglykæmi, diabetes mellitus, hyperkaliæmi
Almindelige:	hypomagnesæmi, hypofosfatæmi, hypokaliæmi, hypocalcæmi, hyponatriæmi, hypervolæmi, hyperurikæmi, nedsat appetit, anoreksi, metabolisk acidose, hyperlipidæmi, hypercholesterolæmi, hypertriglyceridæmi, andre elektrolytforstyrrelser
Usædvanlige:	dehydrering, hypoproteinæmi, hyperfosfatæmi, hypoglykæmi

Psykiske lidelser

Meget almindelige:	insomnia
Almindelige:	ængstelse, konfusion og disorientering, depression, nedtrykthed, følelsesmæssig labilitet, mareridt, hallucinationer, mentale lidelser
Usædvanlige:	psykotiske forstyrrelser

Sygdomme i nervesystemet

Meget almindelige:	tremor, hovedpine
Almindelige:	krampeanfald, bevidsthedsforstyrrelser, ændringer i følesansen (f.eks. paræstiesier), perifere neuropati, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet
Usædvanlige:	koma, blødning i centralnervesystemet og hjerneblødning, encephalopati, taleforstyrrelser, amnesi

Sjældne: hypertoni
Meget sjældne: myastenia

Øjensygdomme

Almindelige: sløret syn, fotofobi, øjenlidelser
Usædvanlige: katarakt
Sjældne: blindhed

Sygdomme i det ydre og det indre øre

Almindelige: tinnitus
Usædvanlige: hypoacusis
Sjældne: døvhed
Meget sjældne: nedsat hørelse

Hjertesygdomme

Almindelig: iskæmiske tilstande, takykardi
Usædvanlige: ventrikulære arytmier og hjertestop, hjertesvigt, kardiomyopati, ventrikulær hypertrofi, supraventrikulær arytmi, palpitationer, EKG forandringer, forandringer i hjerterytme og puls
Sjældne: perikardial ekssudation
Meget sjældne: unormalt ekkokardiogram

Karsygdomme

Meget almindelige: hypertension
Almindelige: blødning, tromboemboliske og iskæmiske tilstande, kredsløbsslidelser, hypotension
Usædvanlige: infarkt, dyb venetrombose, shock

Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum

Almindelige: dyspnø, parenkym lungelidelse, pleural ekssudation, pharyngitis, hoste, tilstopning og inflammation i næsen
Usædvanlig: nedsat åndedrætsfunktion, lidelse i luftvejene, astma
Sjældne: akut respiratory distress syndrom

Gastrointestinale sygdomme

Meget almindelig: diarré, kvalme
Almindelige: inflammatoriske og ulcerative lidelser i mave-tarmkanalen, blødning i mave-tarmkanalen, ulcerøs stomatitis, ascites, opkastning, smerter i abdomen, dyspepsi, obstipation, flatulens, oppustethed, tynd afføring, symptomer fra mave-tarmkanalen
Usædvanlige: paralytisk ileus, peritonitis, akut og kronisk pankreatitis, øget blod amylase, gastroesofagal refluks, nedsat tømning af mavesækken
Sjældne: subileus, cyster i pancreas

Sygdomme i lever og galdeveje

Almindelige: unormal leverenzymtal og funktion, cholestase og gulsot, skade på leverceller og hepatitis, cholangitis
Sjældne: trombose i leverarterie, venoocclusive liver disease
Meget sjældne: leversvigt, galdevejsstenose

Sygdomme i hud og subkutane væv

Almindelige: pruritus, udslæt, alopecia, akne, svedudbrud
Usædvanlige: dermatitis, photosensibilisering
Sjældne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyell's syndrom)
Meget sjældne: Stevens-Johnson syndrom

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv

Almindelige: artralgi, muskelskramper, smerter i lemmer, rygsmerter
Usædvanlige: ledproblemer

Sygdomme i nyre og urinveje

Meget almindelige: nyreinsufficiens
Almindelige: nyresvigt, akut nyresvigt, oliguri, renal tubulær nekrose, toksisk neuropati, vandladningsproblemer, symptomer fra blære og urinveje
Usædvanlige: anuri, hæmolytisk uræmisk syndrom
Meget sjældne: neuropati, hæmaturi

Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme

Usædvanlige: dysmennoré og uterin blødning

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Almindelige: asteni, feber, ødem, smerter og ubehag, stigning i basisk phosphatase, vægtøgning, ændret opfattelse af kropstemperatur
Usædvanlige: multiorgan svigt, influenza lignende symptomer, temperaturintolerans, trykken for brystet, nevøsitet, fremmedfølelse, øget blod lactatdehydrogenase, vægtfald
Sjældne: tørst, svækkelse, trykken for brystet, nedsat bevægelighed, mavesår
Meget sjældne: øget fedtvæv

Skader, forgiftninger og komplikationer ved medicinske procedurer

Almindelige: funktionssvigt af primær graft

4.9 Overdosering

Erfaringerne er begrænsede. I rapporterede tilfælde af overdosering har symptomerne været: Tremor, hovedpine, kvalme og opkastninger, infektioner, urticaria, lethargi, forhøjet blodurinstof samt forhøjet serumkreatinin og øget alanin-aminotransferase.

Der findes ingen specifik antidot til <[(Sær)navn]>behandling. I tilfælde af overdosering må man benytte almene understøttende midler og symptomatisk behandling.

Som følge af den høje molekylévægt, den ringe vandopløselighed og stærke binding til erythrocytter og plasmaprotein vil <[(Sær)navn]> ikke være dialysabelt. I nogle få tilfælde med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration eller hæmodiafiltration. Ved peroral overdosering kan maveskylning og/eller indgift absorberende stoffer (så som medicinsk kul) forsøges kort tid efter indtagelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Macrolid immunosuppressant, ATC-kode: L04A A05

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

På molekylært niveau synes virkningen af tacrolimus at være medieret af binding til cytosol protein (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 transkriptionen af visse lymfokingener forhindres. Tacrolimus er et meget potent immunosuppressivt middel, der har vist aktivitet i både *in vitro* og *in vivo* undersøgelser.

Tacrolimus hæmmer specielt dannelsen af cytotoxiske lymfocytter, som er hovedansvarlig for transplantat afstødning. Tacrolimus hæmmer T-celleaktivering og T-hjælpercelle afhængig B-celleproliferation, samt dannelsen af lymfokiner (såsom interleukin-2 og -3 og γ -interferon) og nedreguleringen af interleukin-2 receptorer.

Resultater fra publicerede data fra anden primær organtransplantation

<[(Sær)navn]> er blevet en accepteret behandling som primært immunosuppressivum i forbindelse med pancreas, lunge og intestinale transplantationer. I publicerede prospektive studier var tacrolimus primært immunosuppressivum i omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Tacrolimus tolerabilitet i disse publicerede studier svarer til hvad der blev rapporteret fra store studier, hvor tacrolimus blev benyttet til primær behandling efter lever, nyre og hjerte transplantationer. Effekresultaterne af de største studier i hver indikation er resumeret nedenfor.

Lungetransplantation

Interimanalysen af et nyligt afsluttet multicenterstudie 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 peroral tacrolimus administreret i doser på 0,05 – 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 patientoverlevelseshraten var 80,8% i tacrolimusgruppen og 83% i ciclosporingruppen (Treede et al., 3rd ICISan Diego; US, 2004, Abstract 22).

Et andet randomiseret studie 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, peroral 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 patientoverlevelseshraten var 83% i tacrolimusgruppen og 71% i ciclosporingruppen, 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 ciclosporingruppen.

Man så obliterativ bronchiolitis i 21,7% af patienterne i tacrolimus sammenlignet med 38,0% af patienterne i ciclosporingruppen ($p=0,025$). Signifikant flere patienter i ciclosporingruppen ($n=13$) 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 et 2-center studie, 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 overlevelseshrater var 73,1% i tacrolimusgruppen versus 79,2% i ciclosporingruppen. Fravær af akut afstødning var højere i tacrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7% versus 45,8%) og 1 år efter lungetransplantation (50% versus 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De 3 studier viser ens overlevelseshrater. Incidensen af akut afstødning var numerisk lavere med tacrolimus i alle 3 studier og et af studierne rapporterede signifikant lavere incidens af oblitererende bronchiolitis syndrom med tacrolimus.

Pancreastransplantation

Et multicenter studie, hvori der indgik 205 patienter, der gennemgik simultan pancreas-nyretransplantation blev randomiseret til tacrolimus ($n=103$) eller til ciclosporin ($n=102$). 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. Pancreas overlevelse var efter 1 år signifikant bedre med tacrolimus end med ciclosporin : 91,3% versus 74,5% ($p<0,0005$) medens overlevelsen af nyretransplantater var ens i de 2 grupper. I alt 34 patienter skiftede behandling fra ciclosporin til tacrolimus, medens kun 6 tacrolimuspatienter havde behov for en alternativ behandling (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221)

Intestinal transplantation

Publicerede kliniske resultater fra et enkelt center om brug af tacrolimus som primær behandling efter intestinale transplantationer viste at overlevelseshraten af 155 patienter (65 intestinal alene, 75 lever og tarm og 25 multivicerale) der fik tacrolimus og prednisolon var 75% efter 1 år, 54% efter 5 år og 42% efter 10 år. I de første år var den initiale perorale dosis af tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Resultaterne blev kontinuerligt forbedrede med øget erfaring over en periode på 11 år. Forskellige innovationer som teknik til tidlig diagnose af Epstein-Bar (EBV) og CMV infektioner, knoglemarvs forøgelse, samtidig brug af interleukin-2 antagonist daclizumab, lavere initiale doser af tacrolimus med dalkoncentrationer på 10-15 ng/ml og senest allotransplantat bestråling, har bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

I mennesker er det vist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarmkanalen. Efter peroral administrering af <[(Sær)navn]> kapsler ses peak blodkoncentrationer ($C_{\max}$) af tacrolimus efter omkring 1-3 timer. I nogle patienter synes tacrolimus dog at blive kontinuerligt absorberet over en længere periode, således at man får en relativ flad absorptionsprofil. Den perorale middelbiotilgængelighed ligger mellem 20% - 25%.

Efter peroral administrering (0,30 mg/kg/dag) til levertransplanterede patienter opnåede flertallet steady-state koncentrationer af <[(Sær)navn]> i løbet af 3 dage.

Hos raske forsøgspersoner er kapsler hårde à <[(Sær)navn]> 0,5 mg, <[(Sær)navn]> 1 mg og <[(Sær)navn]> 5 mg bio-ækvivalente når de administreres i ækvivalente doser.

Både hastighed og absorberet mængde tacrolimus er størst i fastende tilstand. Fødeindtagelse nedsætter både hastighed og absorberet mængde tacrolimus. Effekten er størst efter et meget fedtholdigt måltid, hvorimod effekten er mindre udtalt efter et kulhydrat rigt måltid.

Hos stabile levertransplanterede patienter, er den perorale biotilgængelighed reduceret når <[(Sær)navn]> administreres efter et måltid med moderat fedtindhold (34% af kalorierne). Der var et fald i AUC (27%) og i $C_{\max}$ (50%) og en øgning af $t_{\max}$ (173%) i fuldblod.

I en undersøgelse med stabile nyretransplanterede patienter er virkningen på peroral biotilgængelighed mindre udtalt ved indgift af <[(Sær)navn]> umiddelbart efter en normal kontinental morgenmad. Der var et fald i AUC (2-12%) og $C_{\max}$ (15-38%) og en øgning af $t_{\max}$ (38-80%) i fuldblod.

Galdeflow påvirker ikke absorption af <[(Sær)navn]>.

Der er god korrelation mellem AUC og fuldblodskoncentrationerne ved steady-state. Måling af fuldblodskoncentrationer giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling og elimination

Tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion kan bedst beskrives med en to-compartment model.

Tacrolimus er kraftigt bundet til erythrocytterne, således at helblod/plasmakvotienten er ca. 20:1. I plasma er tacrolimus stærkt bundet (>98,8%) til plasmaprotein, 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 steady-state distributionsvolumen på ca. 1300 l. Det tilsvarende tal baseret på fuldblod var 47,6 l.

Tacrolimus har en lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale body clearance (TBC) beregnet fra fuldblodskoncentrationer 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.

Levertransplanterede børn har en TBC, der er ca. det dobbelte af værdien hos voksne levertransplanterede. Faktorer som lav hæmatokrit og lavt serumprotein, 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 fra gruppe til gruppe. Hos raske forsøgspersoner er middelværdien for halveringstiden i fuldblod ca. 43 timer. Hos levertransplanterede voksne og børn var værdien henholdsvis 11,7 timer og 12,4 timer og hos voksne nyretransplanterede fandt man en værdi på 15,6 timer. Øget clearance medfører kortere halveringstid hos transplanterede patienter.

Metabolisme og biotransformation

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, primært af cytochrom P450-3A4. 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.

Udskillelse

Efter peroral og efter intravenøs administrering af ^{14}C -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 Prækliniske sikkerhedsdata

Nyrer og pankreas var de primære organer, der blev påvirket i toksicitetsstudier på rotter og bavianer. Hos rotter forårsagede tacrolimus toksiske virkninger på nervesystem og øjne. Der sås reversible kardiotoksiske effekter hos kaniner efter intravenøs tacrolimus.

Embryoføtal toksicitet sås hos rotter og kaniner og var begrænset til doser, som forårsagede signifikant toksicitet hos moderdyrene. Hos hunrotter blev den reproduktive funktion inklusiv fødsel nedsat 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 Fortegnelse over hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballage (art og indhold)

[Udfyldes nationalt]

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

[Udfyldes nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON 0,5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 0,5 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: {MM/YYYY}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch.: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERFOLIE 0,5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 0,5 mg kapsler, hårde
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMPOSER 0,5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Prograf og tilknyttede særnave (se bilag I) 0,5 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

Oral anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON 1 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 1 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: {MM/YYYY}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERFOLIE 1 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 1 mg kapsler, hårde
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMPOSER 1 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Prograf og tilknyttede særnave (se bilag I) 1 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

Oral anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON 5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 5 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: {MM/YYYY}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTERFOLIE 5 mg KAPSLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 5 mg kapsler, hårde
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMPOSER 5 mg KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej(E)

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 5 mg kapsler, hårde

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

Oral anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON 5 mg/ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Intravenøs anvendelse.

[Administrationsmetode udfyldes nationalt]

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato: {MM/YYYY}

Efter rekonstitution: [Udfyldes nationalt]

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

AMPUL ETIKET 5 mg/ml KONCENTRAT TILL INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)

Prograf og tilknyttede særnave (se bilag I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Tacrolimus
Intravenøs anvendelse.

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP: {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

[Udfyldes nationalt]

6. ANDET

[Udfyldes nationalt]

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 0,5 mg kapsler, hårde

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 1 mg kapsler, hårde

Prograf og tilknyttede særnavn (se bilag I) 5 mg kapsler, hårde

[Se bilag I- udfyldes nationalt]

Tacrolimus

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakte Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad <[(Sær)navn]> er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage <[(Sær)navn]>
3. Hvordan De tager <[(Sær)navn]>
4. Hvilke mulige bivirkninger <[(Sær)navn]> har
5. Hvordan De opbevarer <[(Sær)navn]>
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD <[(SÆR)NAVN]> ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

<[(Sær)navn]> tilhører en gruppe lægemidler kaldet immunsuppressanter. Efter din organtransplantation (f.eks. lever, nyre, hjerte), vil kroppens immunsystem forsøge at afstøde det nye organ. <[(Sær)navn]> benyttes til at kontrollere din krops immunreaktion, således at kroppen kan acceptere det nye organ.

<[(Sær)navn]> anvendes ofte i kombination med anden immundæmpende medicin.

De kan også få ordineret <[(Sær)navn]> ved en igangværende afstødning af den transplanterede lever, nyre, hjerte eller andet organ eller hvis din tidligere behandling ikke kunne kontrollere immunreaktionen efter din transplantation.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE <[(SÆR)NAVN]>

De bør ikke tage <[(Sær)navn]>:

- Hvis De er allergisk (overfølsom) overfor tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i <[(Sær)navn]>.
- Hvis De er allergisk (overfølsom) overfor ethvert antibiotikum tilhørende makrolidgruppen.

Vær særlig forsigtig med at anvende <[(Sær)navn]>:

- Det er nødvendigt, at De tager <[(Sær)navn]> hver dag så længe De har brug for immunsuppression for at forhindre afstødning af det transplanterede organ. De bør være i jævnlig kontakt med din læge.
- Så længe De er i behandling med <[(Sær)navn]> vil lægen med mellemrum foretage en række undersøgelser (inkl. analysering af blod- og urinprøver, undersøgelse af hjertefunktionen, visuelle og neurologiske tests). Dette er helt normalt og hjælper din læge med at finde den bedst mulige dosering af <[(Sær)navn]> til dig.

- Undgå at tage urtemedicin som f.eks. prikbladet hyperikum eller anden urtemedicin da disse kan påvirke virkningen og dosis af <[(Sær)navn]> som De har behov for. Kontakt lægen hvis De er tvivl, før De tager nogen form for urtemedicin.
- Hvis De har leverproblemer eller har haft en lidelse som kan have påvirket din lever skal De oplyse din læge om dette, da det kan påvirke doseringen af <[(Sær)navn]>.
- Kontakt lægen, hvis De har diarré i mere en én dag, da det kan være nødvendigt at justere dosering af <[(Sær)navn]>.
- Ved immundæmpende behandling er der en øget risiko for at udvikle ondartede hudlidelser. De skal derfor benytte passende beklædning og benytte solbeskyttende cremer med høj faktorværdi for at beskytte dig mod sollys og UV-lys.
- Hvis De planlægger at blive vaccineret, skal De oplyse lægen herom.

Indtagelse af anden medicin

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler og naturmedicin.

<[(Sær)navn]> indholdet i blodet kan påvirkes af anden medicin, og <[(Sær)navn]> kan påvirke indholdet i blodet af anden medicin, hvilket kan nødvendiggøre en øgning eller sænkning af <[(Sær)navn]> dosering. De skal i særdeleshed oplyse lægen, hvis De tager medicin, der indeholder aktivt stof som:

- svampemidler og antibiotika, især såkaldte makrolider til behandling af infektioner f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, erythromycin, clarithromycin, josamycin og rifampicin
- HIV protease hæmmere f.eks. ritonavir
- mavesårsmedicinen omeprazol
- hormonbehandling med ethinylestradiol (f.eks. p-piller) eller danazol
- medicin mod forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer som nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil
- lægemidler kendt som ”statiner” til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerider
- epilepsimidlerne phenytoin og phenobarbital
- kortikosteroiderne prednisolon og methylprednisolon
- det antidepressive middel nefazodon
- prikbladet perikum (hypericum perforatum)

<[(Sær)navn]> må ikke tages sammen med ciclosporin.

Lægen skal også vide om De får kaliumtilskud eller kalimbeparende vanddrivende medicin (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), særlige smertestillende midler (NSAID f.eks. ibuprofen), antikoagulationsmedicin eller tabletter mod sukkersyge.

Hvis man samtidig med <[(Sær)navn]> tager ibuprofen, amphotericin B, antivirale midler (f.eks. aciclovir) kan problemer med nyrer eller centralnervesystemet forværres.

Hvordan man tager <[(Sær)navn]> sammen med mad og drikkevarer

De bør tage <[(Sær)navn]> 1 time før eller 2-3 timer efter et måltid, eller efter aftale med din læge. Grapefrugt og grapefrugtjuice skal undgås under behandling med <[(Sær)navn]>.

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, inden De tager nogen form for medicin.

Amning

Spørg din læge eller apotek til råds, inden De tager nogen form for medicin.

<[(Sær)navn]> udskilles i modermælken og De bør derfor ikke amme mens De behandles med <[(Sær)navn]>.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Kør ikke bil eller brug værktøj eller maskiner hvis De føler dig svimmel eller søvnig eller har problemer med at se klart efter De har taget <[(Sær)navn]>. Virkningerne ses oftere hvis <[(Sær)navn]> tages sammen med alkohol.

3. HVORDAN DE TAGER <[(SÆR)NAVN]>

<[(Sær)navn]> bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. De bør konsultere din læge eller apotek, hvis De er usikker.

Lægen vil beregne startdosis ud fra din vægt for at undgå afstødning af det transplanterede organ. Doseringen lige efter en transplantation er sædvanligvis

0,075-0,30 mg/kg legemsvægt per døgn

afhængigt af hvilket organ der er transplanteret.

Doseringen afhænger af din generelle tilstand og af hvilke anden immundæmpende medicin De tager. Lægen har brug for jævnlige blodprøver for at fastlægge den rigtige dosering og for løbende at justere dosis. Lægen vil sædvanligvis reducere <[(Sær)navn]> dosis når din tilstand er stabiliseret. Lægen vil oplyse dig om præcis hvor mange kapsler De skal tage og hvor ofte.

<[(Sær)navn]> tages 2 gange om dagen, sædvanligvis morgen og aften. Kapslerne skal sluges hele med et glas vand. Slug ikke tørremidlet som findes ind i folien.

Hvis De tager mere <[(Sær)navn]> end De bør

Hvis De ved en fejltagelse har taget for mange <[(Sær)navn]> kapsler skal De straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue.

Hvis De glemmer at tage <[(Sær)navn]>

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis De har glemt at tage en dosis <[(Sær)navn]> kapsler, skal De vente til det er tid for næste dosis og fortsætte som tidligere.

Hvis De holder op med at tage <[(Sær)navn]>

Afbrydelse af behandlingen med <[(Sær)navn]> kan øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ. De må ikke ophøre behandlingen uden at have talt med lægen.

Spørg din læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER <[(SÆR)NAVN]> HAR

Som alle andre lægemidler kan <[(Sær)navn]> have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

De mulige bivirkninger opdeles i følgende kategorier:

Meget almindelige bivirkninger forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter.

Almindelige bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter.

Usædvanlige bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 100 ud af 1.000 patienter.

Sjældne bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 1.000 ud af 10.000 patienter.

Meget sjældne bivirkninger forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter.

<[(Sær)navn]> nedsætter kroppens egen forsvarsmekanisme for at undgå afstødning af det transplanterede organ. Af denne grund vil din krop ikke kunne bekæmpe infektioner så godt som før, og De vil være mere tilbøjelig til at få infektioner når De tager <[(Sær)navn]>.

Der er set alvorlige bivirkninger inklusive allergiske og anafylaktiske reaktioner. Der er set godartede og ondartede svulster efter <[(Sær)navn]> behandling som et resultat af immunosuppressionen.

Blod- og lymfelidelser

Almindelige: nedsat antal blodceller (plader, røde eller hvide blodlegemer), stigning af hvide blodlegemer, ændret antal røde blodlegemer
Usædvanlige: ændret blodstørkning, nedsat antal blodceller
Sjældne: små blødninger i huden

Stofskifte- og ernæringsbetingede sygdomme

Meget almindelige: forhøjet blodsukker, sukkersyge, øget kaliumindhold i blodet
Almindelige: nedsat indhold af magnesium, fosfat, kalium eller natrium i blodet, væskeophobning, stigning af urinsyre eller fedt i blodet, nedsat appetit, forhøjet surhed af blodet, andre ændringer i blodet salte
Usædvanlige: dehydrering, nedsat protein og sukker i blodet, øget fosfat i blodet

Psykiske lidelser

Meget almindelige: søvnløshed
Almindelige: ængstelse, forvirring og disorientering, depression, humørsvingninger, mareridt, hallucination, forstyrret sindstilstand

Sygdomme i nervesystemet

Meget almindelige: rysten, hovedpine
Almindelige: anfald, bevidsthedsforstyrrelser, prikken og følelsesløshed (nogle gange smertefuld) i hænder og fødder, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet
Usædvanlige: koma, blødning i hjernen, slagtilfælde, lammelse, forandringer i hjernen, tale og sprogforstyrrelser, hukommelsesproblemer
Sjældne: øget muskelstivhed
Meget sjældne: muskelsvaghed

Øjensygdomme

Almindelige: sløret syn, øget lysfølsomhed, problemer med øjnene
Usædvanlige: uklarhed af linsen
Sjældne: blindhed

Øresygdomme

Almindelige: ringen for ørene
Usædvanlige: nedsat hørelse
Sjældne: døvhed

Hjertesygdomme

Almindelige: nedsat kredsløb i hjertets blodkar, øget puls
Usædvanlige: uregelmæssig hjerteslag, hjertestop, hjertesvigt, forstyrrelser i hjertemuskulaturen, forstørret hjertemuskulatur, øget puls, unormalt EKG, unormal hjerteslag og puls
Sjældne: væskeansamling omkring hjertet
Meget sjældne: unormalt ekkokardiogram

Karsygdomme

Meget almindelige: forhøjet blodtryk
Almindelige: blødning, delvis eller fuldstændig blokering af blodkar, nedsat blodtryk
Usædvanlige: blodprop i vene i lemmerne, chok

Sygdomme i åndedrætsorganerne

Almindelige: stakåndethed, forandring i lungevæv, væskeansamling omkring lungen, betændelse i svelget, hoste, influenzalignende symptomer

Usædvanlige: åndedrætsbesvær, lidelse i luftvejene, astma
Sjældne: akut åndenød

Sygdomme i mave-tarmkanalen

Meget almindelige: diarré, kvalme
Almindelige: betændelse eller mavesår som giver mavesmerter eller diarré, maveblødning, betændelse eller sår i munden, væskeansamling i bughulen, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, flatulens, oppustethed, løs afføring, maveproblemer
Usædvanlige: tarmslyng, øget blodniveau af enzymet amylase, tilbageløb af maveindhold, forsinket tømning af mavesækken
Sjældne: cystedannelse på bugspytkirtlen

Sygdomme i lever og galdeveje

Almindelige: ændringer i levertal og funktion, gulsot, ødelæggelse af levervæv og leverbetændelse
Sjældne: problemer med blodcirkulation i leveren
Meget sjældne: leversvigt, forsnævring af galdevejene

Hudsygdomme

Almindelige: kløe, udslæt, hårtab, akne, svedbrud
Usædvanlige: eksem, brændende fornemmelse i sollys
Sjældne: alvorlig sygdom med blærer i huden, munden, øjnene og kønsorganerne, øget behåring

Sygdomme i bevægeapparatet

Almindelige: smerter i led, lemmer eller ryg, muskelkramper
Usædvanlige: ledproblemer

Sygdomme i nyrer, urinveje og kønsorganer

Meget almindelige: nyreproblemer
Almindelige: utilstrækkelig nyrefunktion, nedsat urindannelse, forringet eller smertefuld vandladning
Usædvanlige: ophørt urinproduktion, smertefuld menstruation og unormal menstruationsblødning
Meget sjældne: smertefuld vandladning med blod i urinen

Almene lidelser

Almindelige: general svaghed, feber, væskeansamling i kroppen, smerter og ubehag, øget indhold af enzymet basisk fosfatase i blodet, vægtstigning, ændret opfattelse af kropstemperatur
Usædvanlige: organsvigt, influenzalignende sygdom, øget temperaturfølsomhed, trykken for brystet, nervøsitet eller fremmedfølelse, stigning i blodets indhold af enzymet lactatdehydrogenase, vægttab
Sjældne: tørst, øget tendens til at falde, trykken for brystet, nedsat bevægelighed, sår
Meget sjældne: øget fedtvæv

Sygdom i det transplanterede organ

Almindelige: utilstrækkelig funktion af det transplanterede organ

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER <[(SÆR)NAVN]>

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken efter {forkortelse for udløb [*Udfyldes nationalt*]}. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

[*Udfyldes nationalt*]

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad <[(Sær)navn]> indeholder

[*Udfyldes nationalt*]

Produktets udseende og pakningstørrelse

[*Udfyldes nationalt*]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[*Udfyldes nationalt*]

Dette lægemiddel er godkendt i medlemsstaterne samt Norge og Island under følgende navne:

Prograf:

Østrig, Cypern, Den Tjekkiske Republik, Danmark, Tyskland, Grækenland, Spanien, Finland, Frankrig, Ungarn, Irland, Italien, Norge, Polen, Portugal, Slovakiet, Slovenien, Sverige, England.

Prograft:

Balgien, Luxemburg, Holland.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}

INDLÆGSSEDDEL

Prograf og tilknyttede navne (se bilag I) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning [Se bilag I- bdfyldes nationalt] Tacrolimus

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakte Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad <[(Sær)navn]> er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende <[(Sær)navn]>
3. Hvordan De anvender <[(Sær)navn]>
4. Hvilke mulige bivirkninger <[(Sær)navn]> har
5. Hvordan De opbevarer <[(Sær)navn]>
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD <[(SÆR)NAVN]> ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

<[(Sær)navn]> tilhører en gruppe lægemidler kaldet immunsuppressanter. Efter din organtransplantation (f.eks. lever, nyre, hjerte), vil kroppens immunsystem forsøge at afstøde det nye organ. <[(Sær)navn]> benyttes til at kontrollere din krops immunreaktion, således at kroppen kan acceptere det nye organ.

<[(Sær)navn]> anvendes ofte i kombination med anden immundæmpende medicin.

De kan også få ordineret <[(Sær)navn]> ved en igangværende afstødning af den transplanterede lever, nyre, hjerte eller andet organ eller hvis din tidligere behandling ikke kunne kontrollere immunreaktionen efter din transplantation.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE <[(SÆR)NAVN]>

De bør ikke anvende <[(Sær)navn]>:

- Hvis De er allergisk (overfølsom) overfor tacrolimus eller et antibiotikum tilhørende makrolidgruppen.
- Hvis De er allergisk (overfølsom) overfor andre indholdstoffer især <Udfyldes nationalt - polyoxyethylenhydrogeniseret ricinusolie eller lignende stoffer.>

Vær særlig forsigtig med at anvende <[(Sær)navn]>:

- Så længe De er i behandling med <[(Sær)navn]> vil lægen med mellemrum foretage en række undersøgelser (inkl. analysering af blod- og urinprøver, undersøgelse af hjertefunktionen, visuelle og neurologiske tests). Dette er helt normalt og hjælper din læge med at finde den bedst mulige dosering af <[(Sær)navn]> til dig.
- Undgå at tage urtemedicin som f.eks. prikbladet hyperikum eller anden urtemedicin da disse kan påvirke virkningen og dosis af <[(Sær)navn]> som De har behov for. Kontakt lægen hvis De er tvivl, før De tager nogen form for urtemedicin.
- Hvis De har leverproblemer eller har haft en lidelse som kan have påvirket din lever skal De oplyse din læge om dette, da det kan påvirke doseringen af <[(Sær)navn]>.

- Kontakt lægen, hvis De har diarré i mere end én dag, da det kan være nødvendigt at justere dosering af <[(Sær)navn]>.
- Ved immundæmpende behandling er der en øget risiko for at udvikle ondartede hudlidelser. De skal derfor benytte passende beklædning og benytte solbeskyttende cremer med høj faktorværdi for at beskytte dig mod sollys og UV-lys.
- Hvis De planlægger at blive vaccineret, skal De oplyse lægen herom.

Anvendelse af anden medicin

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler og naturmedicin.

<[(Sær)navn]> indholdet i blodet kan påvirkes af anden medicin, og <[(Sær)navn]> kan påvirke indholdet i blodet af anden medicin, hvilket kan nødvendiggøre en øgning eller sænkning af <[(Sær)navn]> dosering. De skal i særdeleshed oplyse lægen, hvis De tager medicin, der indeholder aktivt stof som:

- svampemidler og antibiotika, især såkaldte makrolider til behandling af infektioner f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol, erythromycin, clarithromycin, josamycin og rifampicin
- HIV protease hæmmere f.eks. ritonavir
- mavesårsmedicinen omeprazol
- hormonbehandling med ethinylestradiol (f.eks. p-piller) eller danazol
- medicin mod forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer som nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil
- lægemidler kendt som "statiner" til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerider
- epilepsimidlerne phenytoin og phenobarbital
- kortikosteroiderne prednisolon og methylprednisolon
- det antidepressive middel nefazodon
- prikbladet perikum (hypericum perforatum)

<[(Sær)navn]> må ikke anvendes sammen med ciclosporin.

Lægen skal også vide om De får kaliumtilskud eller kalimbeparende vanddrivende medicin (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), særlige smertestillende midler (NSAID f.eks. ibuprofen), antikoagulationsmedicin eller tabletter mod sukkersyge .

Hvis man samtidig med <[(Sær)navn]> tager ibuprofen, amphotericin B, antivirale midler (f.eks. aciclovir) kan problemer med nyrer eller centralnervesystemet forværres.

Hvordan man anvender <[(Sær)navn]> sammen med mad og drikkevarer

Grapefrugt og grapefrugtjuice skal undgås under behandling med <[(Sær)navn]>.

Graviditet

Spørg din læge eller apotek til råds, inden De tager nogen form for medicin.

Amning

Spørg din læge eller apotek til råds, inden De tager nogen form for medicin.

<[(Sær)navn]> udskilles i modermælken og De bør derfor ikke amme mens De behandles med <[(Sær)navn]>.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i <[(Sær)navn]>

- <[(Sær)navn]> indeholder polyoxyethylenhydrogeniseret ricinisoliesom hos en lille antal patienter kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion. Kontakt lægen, hvis De tidligere har haft dette problem.
- Der bør tages hensyn til alkoholindholdet (638 mg/ml) i <[(Sær)navn]> 5 mg/ml koncentrat till infusionsvæske, opløsning.

3. HVORDAN DE ANVENDER <[(SÆR)NAVN]>

Lægen vil beregne startdosis ud fra din vægt for at undgå afstødning af det transplanterede organ. Doseringen lige efter en transplantation er sædvanligvis

0,01-0,10 mg/kg legemsvægt per døgn

afhængigt af hvilket organ der er transplanteret.

<[(Sær)navn]> må kun anvendes til intravenøs infusion efter fortynding. De vil få <[(Sær)navn]> som en kontinuert 24 timers infusion, aldrig som en kort injektion.

<[(Sær)navn]> kan forårsage mild irritation hvis det ikke infunderes direkte i en vene.

Behandlingen med <[(Sær)navn]> bør ikke fortsætte i længere end 7 dage. Lægen vil derefter give dig <[(Sær)navn]> kapsler.

Doseringen afhænger af din generelle tilstand og af hvilke anden immundæmpende medicin De tager. Lægen har brug for jævnlige blodprøver for at fastlægge den rigtige dosering og for løbende at justere dosis.

Hvis De anvender mere <[(Sær)navn]> end De bør

Hvis De ved en fejltagelse har fået for meget <[(Sær)navn]> vil din læge justere den næste dosis.

Hvis De holder op med at anvende <[(Sær)navn]>

Afbrydelse af behandlingen med <[(Sær)navn]> kan øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ. De må ikke ophøre med behandlingen uden at have talt med lægen.

Spørg din læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER <[(SÆR)NAVN]> HAR

Som alle andre lægemidler kan <[(Sær)navn]> have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

De mulige bivirkninger opdeles i følgende kategorier:

Meget almindelige bivirkninger forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter.

Almindelige bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter.

Usædvanlige bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 100 ud af 1.000 patienter.

Sjældne bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 1.000 ud af 10.000 patienter.

Meget sjældne bivirkninger forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter.

<[(Sær)navn]> nedsætter kroppens egen forsvarsmekanisme for at undgå afstødning af det transplanterede organ. Af denne grund vil din krop ikke kunne bekæmpe infektioner så godt som før, og De vil være mere tilbøjelig til at få infektioner når De tager <[(Sær)navn]>.

Der er set alvorlige bivirkninger inklusive allergiske og anafylaktiske reaktioner. Der er set godartede og ondartede svulster efter <[(Sær)navn]> behandling som et resultat af immunosuppressionen.

Blod- og lymfelidelser

Almindelige:	nedsat antal blodceller (plader, røde eller hvide blodlegemer), stigning af hvide blodlegemer, ændret antal røde blodlegemer
Usædvanlige:	ændret blodstørkning, nedsat antal blodceller
Sjældne:	små blødninger i huden

Stofskifte- og ernæringsbetingede sygdomme

Meget almindelige: forhøjet blodsukker, sukkersyge, øget kaliumindhold i blodet

Almindelige: nedsat indhold af magnesium, fosfat, kalium eller natrium i blodet, væskeophobning, stigning af urinsyre eller fedt i blodet, nedsat appetit, forhøjet surhed af blodet, andre ændringer i blodet

Usædvanlige: dehydrering, nedsat protein og sukker i blodet, øget fosfat i blodet

Psykiske lidelser

Meget almindelige: søvnløshed

Almindelige: ængstelse, forvirring og disorientering, depression, humørsvingninger, mareridt, hallucination, forstyrret sindstilstand

Sygdomme i nervesystemet

Meget almindelige: rysten, hovedpine

Almindelige: anfald, bevidsthedsforstyrrelser, prikken og følelsesløshed (nogle gange smertefuld) i hænder og fødder, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet

Usædvanlige: koma, blødning i hjernen, slagtilfælde, lammelse, forandringer i hjernen, tale og sprogforstyrrelser, hukommelsesproblemer

Sjældne: øget muskelstivhed

Meget sjældne: muskelsvaghed

Øjensygdomme

Almindelige: sløret syn, øget lysfølsomhed, problemer med øjnene

Usædvanlige: uklarhed af linsen

Sjældne: blindhed

Øresygdomme

Almindelige: ringen for ørene

Usædvanlige: nedsat hørelse

Sjældne: døvhed

Hjertesygdomme

Almindelige: nedsat kredsløb i hjertets blodkar, øget puls

Usædvanlige: uregelmæssig hjerteslag, hjertestop, hjertesvigt, forstyrrelser i hjertemuskulaturen, forstørret hjertemuskulatur, øget puls, unormalt EKG, unormal hjerteslag og puls

Sjældne: væskeansamling omkring hjertet

Meget sjældne: unormalt ekkokardiogram

Karsygdomme

Meget almindelige: forhøjet blodtryk

Almindelige: blødning, delvis eller fuldstændig blokering af blodkar, nedsat blodtryk

Usædvanlige: blodprop i vene i lemmerne, chok

Sygdomme i åndedrætsorganerne

Almindelige: stakåndethed, forandring i lungevæv, væskeansamling omkring lungen, betændelse i svælget, hoste, influenzalignende symptomer

Usædvanlige: åndedrætsbesvær, lidelse i luftvejene, astma

Sjældne: akut åndenød

Sygdomme i mave-tarmkanalen

Meget almindelige: diarré, kvalme

Almindelige: betændelse eller mavesår som giver mavesmerter eller diarré, maveblødning, betændelse eller sår i munden, væskeansamling i bughulen, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, flatulens, oppustethed, løs afføring, maveproblemer

Usædvanlige: tarmslyng, øget blodniveau af enzymet amylase, tilbageløb af maveindhold, forsinket tømning af mavesækken

Sjældne: cystedannelse på bugspytkirtlen

Sygdomme i lever og galdeveje

Almindelige:	ændringer i levertal og funktion, gulsot, ødelæggelse af levervæv og leverbetændelse
Sjældne:	problemer med blodcirkulation i leveren
Meget sjældne:	leversvigt, forsnævring af galdeveje

Hudsygdomme

Almindelige:	kløe, udslæt, hårtab, akne, svedbrud
Usædvanlige:	eksem, brændende fornemmelse i sollys
Sjældne:	alvorlig sygdom med blærer i huden, munden, øjnene og kønsorganerne, øget behåring

Sygdomme i bevægeapparatet

Almindelige:	smerter i led, lemmer eller ryg, muskelkramper
Usædvanlige:	ledproblemer

Sygdomme i nyrer, urinveje og kønsorganer

Meget almindelige:	nyreproblemer
Almindelige:	utilstrækkelig nyrefunktion, nedsat urindannelse, forringet eller smertefuld vandladning
Usædvanlige:	ophørt urinproduktion, smertefuld menstruation og unormal menstruationsblødning
Meget sjældne:	smertefuld vandladning med blod i urinen

Almene lidelser

Almindelige:	general svaghed, feber, væskeansamling i kroppen, smerter og ubehag, øget indhold af enzymet basisk fosfatase i blodet, vægtstigning, ændret opfattelse af kropstemperatur
Usædvanlige:	organsvigt, influenzalignende sygdom, øget temperaturfølsomhed, trykken for brystet, nervøsitet eller fremmedfølelse, stigning i blodets indhold af enzymet lactatdehydrogenase, vægttab
Sjældne:	tørst, øget tendens til at falde, trykken for brystet, nedsat bevægelighed, sår
Meget sjældne:	øget fedtvæv

Sygdom i det transplanterede organ

Almindelige:	utilstrækkelig funktion af det transplanterede organ
--------------	--

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER <[(SÆR)NAVN]>

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken efter {forkortelse for udløb [*Udfyldes nationalt*]}. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

[*Udfyldes nationalt*]

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad <[(Sær)navn]> indeholder

- Det aktive stof er tacrolimus.
- De øvrige indholdsstoffer er [*Udfyldes nationalt*].

Produktets udseende og pakningstørrelse

[Udfyldes nationalt]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i medlemsstaterne samt Norge og Island under følgende navne:

Prograf:

Østrig, Cypern, Den Tjekkiske Republik, Danmark, Tyskland, Grækenland, Spanien, Finland, Frankrig, Ungarn, Irland, Italien, Norge, Polen, Portugal, Slovakiet, Slovenien, Sverige, England.

Prograft:

Balgien, Luxemburg, Holland.

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}