

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: hver kapsel indeholder 51,09 mg lactose.

Printblækket, som bruges til at stemple kapslen med, indeholder små mængder sojalecithin (0,48 % af den totale printblæksammensætning).

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: hver kapsel indeholder 102,17 mg lactose.

Printblækket, som bruges til at stemple kapslen med, indeholder små mængder sojalecithin (0,48 % af den totale printblæksammensætning).

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: hver kapsel indeholder 306,52 mg lactose.

Printblækket, som bruges til at stemple kapslen med, indeholder små mængder sojalecithin (0,48 % af den totale printblæksammensætning).

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: hver kapsel indeholder 510,9 mg lactose.

Printblækket, som bruges til at stemple kapslen med, indeholder små mængder sojalecithin (0,48 % af den totale printblæksammensætning).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hård

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler indeholdende hvidt pulver, præget med "0.5 mg" i rødt på den lysegule kapseltop og med "★ 647" på den orange kapselbund.

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler, indeholdende hvidt pulver, præget med "1 mg" i rødt på den hvide kapseltop og med "★ 677" på den orange kapselbund.

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler, indeholdende hvidt pulver, præget med "3 mg" i rødt på den orange kapseltop og med "★ 637" på den orange kapselbund.

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde

Gelatinekapsler, indeholdende hvidt pulver, præget med "5 mg" i rødt på den grå-røde kapseltop og med "★ 687" på den orange kapselbund.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af transplantatafstødning hos voksne nyre- eller levertransplanterede patienter.

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

4.2 Dosering og administration

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

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

Dosering

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

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

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

Profylakse mod nyretransplantatafstødning

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

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

Profylakse mod levertransplantatafstødning

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

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

Overførsel af patienter behandlet med Prograf til Advagraf

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

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

Skift fra behandling med ciclosporin til tacrolimus

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

Afstødningsbehandling

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

Afstødningsbehandling efter nyre- eller levertransplantation

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

Afstødningsbehandling efter hjertetransplantation

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

Afstødningsbehandling efter andre allotransplantater

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

Terapeutisk lægemiddelovervågning

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

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

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

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

Specielle patientgrupper

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

Da farmakokinetikken for tacrolimus er uafhængig af nyrefunktionen (se pkt. 5.2), er dosisjustering ikke nødvendig. Imidlertid anbefales det at overvåge nyrefunktionen omhyggeligt på grund af den potentielle nefrotoksicitet (inkl. målinger af serum-kreatininkoncentrationer, beregning af kreatininclearance og kontrol af diurese).

Race

Sammenlignet med kaukasider, kræver sorte patienter en højere dosis af tacrolimus for at opretholde samme niveau.

Køn

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

Ældre personer

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

Pædiatrisk population

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

Begrænsede data er tilgængelig, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for tacrolimus eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1
Overfølsomhed over for andre makrolider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Advagraf anbefales ikke til børn under 18 år på grund af begrænsede sikkerheds- og effektdata.

Til behandling af afstødning af allograf hos voksne patienter, som er resistente over for andre immunsuppressive medicinske produkter, er de kliniske data endnu ikke tilgængelige for Advagraf-depotformuleringen.

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

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

Når lægemidler med interaktionspotentiale (se pkt. 4.5) – især stærke CYP3A4-hæmmere (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycin eller clarithromycin) eller CYP3A4-inducere (såsom rifampicin, rifabutin) – kombineres med tacrolimus, bør tacrolimus' blodkoncentration overvåges, og om nødvendigt justeres dosis for at vedligeholde den systemiske eksponering for tacrolimus.

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

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

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

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

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

Gastrointestinale tilstande

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

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

Hjertesygdomme

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

Lymfoproliferative tilstande og maligniteter

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

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

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

Infektioner, herunder opportunistiske infektioner

Patienter behandlet med immunsuppressiva, herunder Advagraf, har en øget risiko for infektioner, herunder opportunistiske infektioner (bakteriel, fungal, viral og protozoal) såsom BK-virus associeret

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

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

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

Øjensygdomme

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

Pure Red Cell Aplasia

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

Særlige befolkningsgrupper

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

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

Hjælpemidler

Advagrafkapsler indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption bør derfor ikke anvende dette lægemiddel.

Printblækket, som bruges til at stemple Advagrafkapslen med, indeholder sojalecithin. Hos patienter, som er overfølsomme over for jordnødder eller soja, skal risikoen og overfølsomhedens sværhedsgrad opvejes i forhold til fordelene ved at anvende Advagraf.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4. Der er også vist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i den intestinale væg. Samtidig brug af stoffer, der vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke tacrolimus' metabolisme og derved nedsætte eller øge tacrolimusblodkoncentrationerne.

Det anbefales kraftigt at monitorere tacrolimus' blodkoncentration såvel som QT-forlængelse (med EKG), nyrefunktionen og andre bivirkninger ved samtidig brug af lægemidler, som kan ændre CYP3A4-metabolismen eller på anden vis påvirke tacrolimus' blodkoncentration, og at afbryde eller justere tacrolimusdosis tilsvarende for at vedligeholde en konstant eksponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP3A4-hæmmere som potentielt kan øge tacrolimus' blodkoncentrationer

Det er påvist, at de følgende midler øger tacrolimus' blodkoncentration: Der er set kraftige interaktioner med svampemidler som ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol og isavuconazol, det macrolide antibiotikum erythromycin, HIV-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og en kombination af ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), den farmakokinetiske forstærker cobicistat og tyrosinkinasehæmmerne nilotinib og imatinib. Samtidig brug af disse lægemidler kan nødvendiggøre nedsættelse af doseringen af tacrolimus hos næsten alle patienter. Farmakokinetiske undersøgelser har indikeret, at en stigning i blodniveauet primært skyldes den øgede, orale biotilgængelighed af tacrolimus grundet hæmning af gastrointestinal metabolisme. Effekten på clearance for leveren er mindre tydelig.

Svagere interaktioner er set med clotrimazol, clarithromycin, josamycin, nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesisk) naturmedicin indeholdende ekstrakt af *Schisandra sphenanthera*.

Det er påvist *in vitro*, at de følgende midler er potentielle hæmmere af tacrolimus' metabolisme: Bromocriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephenytoin, miconazol, midazolam, nilvadipin, norethindron, quinidin, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycin.

Det er rapporteret, at grape-juice øger koncentrationen af tacrolimus, hvorfor det bør undgås.

Lansoprazol og ciclosporin kan potentielt hæmme tacrolimus' CYP3A4-medierede metabolisme og dermed øge blodkoncentrationen af tacrolimus i fuldblod.

Andre interaktioner som potentielt kan øge tacrolimus' blodkoncentrationer

Tacrolimus bindes kraftigt til plasmaproteiner. Man bør derfor tage højde for risikoen for interaktioner med andre aktive stoffer, der har høj affinitet for plasmaproteiner (f.eks. NSAID, orale antikoagulantia og orale antidiabetika).

Andre potentielle interaktioner, som kan medføre en øget systemisk eksponering for tacrolimus, er prokinetiske midler (såsom metoclopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminium-hydroxid.

CYP3A4-inducere som potentielt kan nedsætte tacrolimus' blodkoncentrationer

Det er påvist klinisk, at de følgende midler nedsætter tacrolimus' blodkoncentrationer:

Der er set kraftige interaktioner med rifampicin, fenytoin og perikon (*Hypericum perforatum*), som kan kræve øget dosering af tacrolimus hos næsten alle patienter. Der er også rapporteret klinisk relevante interaktioner med fenobarbital. Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider reducerer tacrolimus' blodkoncentration.

Høj dosis af prednisolon eller metylprednisolon administreret til behandling af akut afstødning kan nedsætte eller øge tacrolimusblodkoncentrationerne.

Carbamazepin, metamizol og isoniazid kan potentielt nedsætte koncentrationen af tacrolimus.

Effekt af tacrolimus på andre lægemidlers metabolisme

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

Ciclosporinets halveringstid er forlænget ved samtidig administration af tacrolimus. Yderligere kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet. Af disse grunde kan det ikke anbefales at administrere ciclosporin sammen med tacrolimus, og man bør udvise forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere er blevet behandlet med ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Tacrolimus øger blodkoncentrationen af fenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaserede kontrceptive piller med øget hormoneksponering til følge, skal valg af prævention ske med omtanke.

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

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

Mycophenolsyre. Der bør udvises forsigtighed ved skift af kombinationsbehandling fra ciclosporin, der interfererer med enterohepatisk recirkulation af mycophenolsyre, til tacrolimus, som ikke har denne effekt, da det kan medføre ændringer i eksponering for mycophenolsyre. Lægemidler, der

interfererer med mycophenolsyres enterohepatiske cyklus kan potentielt reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolsyre. Terapeutisk lægemiddelmonitorering af mycophenolsyre kan være relevant ved skift fra ciclosporin til tacrolimus eller vice versa.

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-hæmmere, vancomycin, cotrimoxazol, NSAID, gangliclovir og aciclovir).

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

Da tacrolimus kan give hyperkaliæmi eller forstærke en allerede eksisterende hyperkaliæmi, bør høj kaliumindtagelse eller kaliumbesparende diuretika (f.eks. amilorid, triameteren eller spironolacton) undgås (se pkt. 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Graviditet

Humane data viser, at tacrolimus passerer placenta. Begrænsede data fra organtransplanterede recipienter, der sammenligner tacrolimus med andre immunsuppressive midler, viser ingen tegn på øget risiko for ugunstig indflydelse på graviditetsforløbet eller resultatet heraf ved behandling med tacrolimus. Imidlertid er tilfælde af spontane aborter blevet rapporteret. Der foreligger ikke på nuværende tidspunkt andre relevante epidemiologiske data. Behandling med tacrolimus kan overvejes til gravide kvinder, når der ikke findes andre sikre alternativer, og de opnåede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret. I tilfælde af eksponering *in utero* anbefales det at overvåge den nyfødte for tacrolimusbivirkninger (især effekt på nyrerne). Der er risiko for præmatur fødsel (<37 uger) (forekom ved 66 ud af 123 fødsler, dvs. 53,7 %; dog viste data, at størstedelen af de nyfødte havde normal fødselsvægt for deres gestationsalder) såvel som hyperkaliæmi hos den nyfødte (forekomst hos 8 ud af 111 nyfødte, dvs. 7,2 %), hvilket dog normaliseres spontant.

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

Infektioner og parasitære sygdomme

Som det er tilfældet ved behandling med andre potente immunsuppressive midler, øger behandlingen med tacrolimus patienternes modtagelighed for infektioner (virus, bakterier, svampe, protozoer).

Forløbet af eksisterende infektionssygdomme kan forværres.

Systemiske såvel som lokale infektioner kan forekomme.

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

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer

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

Blod- og lymfesystem

Almindelig: anæmi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser af røde blodlegemer, leukocytose

Ikke almindelig: koagulationsforstyrrelser, pancytopeni, neutropeni, unormale koagulations- og blødningsanalyser

Sjælden: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinæmi, trombotisk mikroangiopati

Ikke kendt: *pure red cell aplasia*, agranulocytose, hæmolytisk anæmi

Immunsystemet

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

Det endokrine system

Sjælden: hirsutisme

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkaliæmi

Almindelig: metabolisk acidose, andre elektrolytforstyrrelser, hyponatriæmi, hypervolæmi, hyperurikæmi, hypomagnesæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi, nedsat appetit, hyperkolesterolemie, hyperlipidæmi, hypertriglyceridæmi, hypofosfatæmi

Ikke almindelig: dehydrering, hypoglykæmi, hypoproteinæmi, hyperfosfatæmi

Psykkiske forstyrrelser

Meget almindelig: insomnia

Almindelig: konfusion og desorientering, depression, angstsymptomer, hallucinationer, mentale lidelser, nedtrykthed, følelsesmæssig labilitet, mareridt

Ikke almindelig: psykotiske forstyrrelser

Nervesystemet

Meget almindelig: hovedpine, tremor

Almindelig: forstyrrelser i nervesystemet, krampeanfald, bevidsthedsforstyrrelser, perifer neuropati, svimmelhed, paræstesier og dysæstesier, nedsat skriveevne

Ikke almindelig: encefalopati, blødning i centralnervesystemet og hjerneblødning, koma, tale- og sprogforstyrrelser, paralyse og pareser, amnesi
Sjælden: hypertoni
Meget sjælden: myasteni

Øjne

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

Øre og labyrint

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

Hjerte

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

Vaskulære sygdomme

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

Luftveje, thorax og mediastinum

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

Mave-tarm-kanalen

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

Lever og galdeveje

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

Hud og subkutane væv

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	artralgi, rygsmarter, muskelpasmer, smerte i ekstremiteterne
Ikke almindelig:	ledproblemer
Sjælden:	nedsat mobilitet

Nyre og urinveje

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

Det reproduktive system og mammae

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

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

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

Undersøgelser

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

Traumer, forgiftning og behandlingskomplikationer

Almindelig:	nedsat funktion af transplatat
-------------	--------------------------------

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

Som følge af den høje molekylvægt, den ringe vandopløselighed og stærke binding til erythrocytter og plasmaprotein vil tacrolimus ikke være dialysabelt. I nogle få tilfælde med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration

eller hæmodiafiltration. Ved oral overdosering kan maveskylning og/eller indgift af absorberende stoffer (såsom medicinsk kul) forsøges kort tid efter indtagelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

På molekylært niveau synes virkningen af tacrolimus at være medieret af binding til cytosolprotein (FKBP12), som også er ansvarlig for den intracellulære akkumulering af præparatet. FKBP12-tacrolimus-komplekset bindes specifikt, kompetitivt hæmmende til calcineurin, hvilket medfører en calciumafhængig hæmning af T-cellernes signaltransduktion, således at transskriptionen af visse cytokingener forhindres. Tacrolimus er et meget potent immunsuppressivt middel, der har vist aktivitet i både *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser.

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

Resultater fra kliniske studier udført med Advagraf, tacrolimus en gang daglig

Levertransplantation

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

Nyretransplantation

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

Virkningen og sikkerheden af Prograf, ciclosporin og Advagraf, alle i kombination med basiliximab antistofinduktion, MMF og kortikosteroider, blev sammenlignet i 638 *de novo* nyretransplanterede patienter. Hyppigheden af manglende effekt på kliniske endepunkter ved 12 måneder (defineret ved død, tab af transplantat, biopsibekræftet akut afstødning eller ingen opfølgning) var 14,0 % i Advagrafgruppen (N=214), 15,1 % i Prografgruppen (N=212) og 17,0 % i ciclosporingruppen (N=212). Behandlingsforskellen var -3,0 % (Advagraf - ciclosporin) (95,2 % konfidensinterval [-9,9 %, 4,0 %]) for Advagraf vs. ciclosporin og -1,9 % (Prograf - ciclosporin) (95,2 % konfidensinterval [-8,9 %, 5,2 %]) for Prograf vs. ciclosporin. Overlevelseshraten efter 12 måneder var 98,6 % for Advagraf, 95,7 % for Prograf og 97,6 % for ciclosporin; i Advagrafgruppen døde 3 patienter (alle mænd), i Prografgruppen døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i ciclosporingruppen døde 6 patienter (3 kvinder, 3 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 96,7 % for Advagraf, 92,9 % for Prograf og 95,7 % for ciclosporin.

Klinisk virkning og sikkerhed for Prografkapsler administreret to gange daglig primær organtransplantation

I publicerede, prospektive undersøgelser var oral Prograf primært immunsuppressivum hos omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreasransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Oral Prograf-tolerans i disse publicerede undersøgelser svarer til, hvad der blev rapporteret fra store undersøgelser, hvor Prograf blev benyttet til primær behandling efter lever-, nyre- og hjertetransplantationer. Effekteresultaterne af de største undersøgelser af hver indikation er opsummeret nedenfor.

Lungetransplantation

Interimanalysen af en nyligt afsluttet multicenterundersøgelse med oral Prograf omfatter 110 patienter, der blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten tacrolimus eller ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion i doser på 0,01 mg – 0,03 mg/kg/dag. Derpå blev oral tacrolimus administreret i doser på 0,05 – 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.

En anden randomiseret undersøgelse omfattede 66 patienter på tacrolimus og 67 patienter på ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,025 mg/kg/dag, oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,15 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 10-20 ng/ml. 1-års 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 oblitterativ bronchiolitis hos 21,7 % af patienterne i tacrolimusgruppen sammenlignet med 38,0 % af patienterne i ciclosporingruppen ($p=0,025$). Der var signifikant flere patienter i ciclosporingruppen ($n=13$), som måtte overføres til tacrolimus end tacrolimusbehandlede patienter, der måtte overføres til ciclosporin ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

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

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

Pancreasransplantation

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

Intestinal transplantation

Publicerede kliniske resultater fra et enkelt center om brug af oral Prograf som primær behandling efter intestinale transplantationer viste, at overlevelseshraten hos 155 patienter (65 intestinal alene, 75 lever og tarm og 25 multivicerale), der fik tacrolimus og prednison, var på 75 % efter 1 år, på 54 % efter 5 år og på 42 % efter 10 år. I de første år var den initiale orale dosis af tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Resultaterne blev kontinuerligt forbedret med øget erfaring over en periode på 11 år. Forskellige innovationer har bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation: teknik til tidlig diagnose af

Epstein-Bar (EBV) og CMV-infektioner, knoglemarvsforøgelse, samtidig brug af interleukin 2-antagonisten daclizumab, lavere initiale doser af tacrolimus med dalkoncentrationer på 10-15 ng/ml og senest bestråling af allotransplantat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

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

Der er god korrelation mellem AUC og fuldblodskoncentrationerne ved *steady state* for Advagraf. Måling af koncentrationer i fuldblod giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling

Hos mennesker kan tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion bedst beskrives med en to-compartment model.

Tacrolimus er kraftigt bundet til erythrocytterne, således at fuldblod/plasmakvotienten er ca. 20:1. I plasma er tacrolimus stærkt bundet (>98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsagelig til serumalbumin og surt alfa-1-glykoprotein.

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

Biotransformation

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

Elimination

Tacrolimus har en lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale body clearance beregnet ud fra koncentrationer i fuldblod 2,25 l/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede har man set værdier på henholdsvis 4,1 l/time, 6,7 l/time og 3,9 l/time. Faktorer såsom lav hæmatokrit og 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. Hos raske forsøgspersoner er middelværdien for halveringstiden i fuldblod ca. 43 timer.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Hypromellose
Ethylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselskal:

Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)
Natriumlaurylsulfat
Gelatine.

Printblæk (Opakode S-1-15083):

Shellac
Lecithin (soja)
Simeticon
Rød jernoxid (E 172)
Hydroxypropylcellulose.

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter åbning af aluminiumfolie: 1 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Gennemsigtig PVC/PVDC aluminiumblister eller perforeret enkeltdosisblister, indpakket i en aluminiumpose med et tørremiddel, indeholdende 10 kapsler pr. blister.

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde

EU/1/07/387/001

EU/1/07/387/002

EU/1/07/387/009

EU/1/07/387/014

EU/1/07/387/015

EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde

EU/1/07/387/003

EU/1/07/387/004

EU/1/07/387/005

EU/1/07/387/006

EU/1/07/387/017

EU/1/07/387/018

EU/1/07/387/019

EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde

EU/1/07/387/011

EU/1/07/387/012

EU/1/07/387/013

EU/1/07/387/021

EU/1/07/387/022

EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23 april 2007

Dato for seneste fornyelse: 13 april 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Advagraf findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGS-TILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis tidspunktet for en PSUR indsendelse og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og spor af sojalecithin. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/001 30 kapsler
EU/1/07/387/002 50 kapsler
EU/1/07/387/009 100 kapsler
EU/1/07/387/014 30x1 kapsler
EU/1/07/387/015 50x1 kapsler
EU/1/07/387/016 100x1 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Advagraf 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

En gang daglig

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMPOSER Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde (30, 50, 100 ALUMINIUMPOSER)

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

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

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

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

En gang daglig

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og spor af sojalecithin. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ (E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/003 30 kapsler
EU/1/07/387/004 50 kapsler
EU/1/07/387/005 60 kapsler
EU/1/07/387/006 100 kapsler
EU/1/07/387/017 30x1 kapsler
EU/1/07/387/018 50x1 kapsler
EU/1/07/387/019 60x1 kapsler
EU/1/07/387/020 100x1 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Advagraf 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

En gang daglig

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ALUMINIUMPOSER Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde (30, 50, 60, 100 ALUMINIUMPOSER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ (E)**

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

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

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

En gang daglig

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 3 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og spor af sojalecithin. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/011 30 kapsler
EU/1/07/387/012 50 kapsler
EU/1/07/387/013 100 kapsler
EU/1/07/387/021 30x1 kapsler
EU/1/07/387/022 50x1 kapsler
EU/1/07/387/023 100x1 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Advagraf 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

En gang daglig

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMPOSER Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde (30, 50, 100 ALUMINIUMPOSER)

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

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

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

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

En gang daglig

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 5 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og spor af sojalecithin. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ (E)

En gang daglig
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke indtages

8. UDLØBSDATO

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/387/007 30 kapsler
EU/1/07/387/008 50 kapsler
EU/1/07/387/010 100 kapsler
EU/1/07/387/024 30x1 kapsler
EU/1/07/387/025 50x1 kapsler
EU/1/07/387/026 100x1 kapsler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Advagraf 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

En gang daglig

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMPOSER Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde (30, 50, 100 ALUMINIUMPOSER)

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

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

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

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

En gang daglig

B. INDLÆGSSEDDEL

Information til brugeren

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde
Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde
Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde
Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde
Tacrolimus

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

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Advagraf til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Advagraf anvendes ofte i kombination med anden immundæmpende medicin.

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

Advagraf anvendes til voksne.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Advagraf

Tag ikke Advagraf

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Prograf og Advagraf indeholder begge det aktive stof tacrolimus, men Advagraf tages en gang daglig, hvorimod Prograf tages to gange daglig. Dette skyldes, at Advagrafkapsler har en langvarig frigivelse (langsommere frigivelse over en længere periode) af tacrolimus. Advagraf og Prograf kan ikke udskiftes med hinanden.

Fortæl Deres læge, hvis et eller flere af følgende punkter gælder for Dem:

- hvis De tager noget af den medicin, som er nævnt under ”Brug af anden medicin sammen med Advagraf”
- hvis De har eller har haft leverproblemer
- hvis De har diarré i mere end én dag
- hvis De får stærke mavesmerter med eller uden andre symptomer, som kulderystelser, feber, kvalme eller opkastning.
- hvis De får en ændring i hjerterytmen.

Fortæl straks Deres læge, hvis De under behandlingen lider af:

problemer med Deres syn, såsom sløret syn, ændringer i farvesynet, problemer med at se detaljer eller hvis Deres synsfelt bliver begrænset.

Deres læge skal måske justere Deres Advagrafdosis.

De bør jævnligt være i kontakt med Deres læge. Fra tid til anden kan det være nødvendigt for lægen at tage blod- eller urinprøver eller undersøge Deres hjerte eller øjne for at bestemme den rette Advagrafdosis.

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Advagraf

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også naturmedicin og medicin, som ikke er købt på recept.

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

Indholdet af Advagraf i blodet kan påvirkes af anden medicin, og Advagraf kan påvirke indholdet af anden medicin i blodet. Det kan derfor være nødvendigt at øge eller nedsætte Advagrafdosis eller holde pause i behandlingen. De skal i særdeleshed oplyse det til lægen, hvis De tager eller for nylig har taget medicin såsom:

- svampemidler og antibiotika, især såkaldte makrolide antibiotika til behandling af infektioner f.eks. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol og isavuconazol, erythromycin, clarithromycin, josamycin og rifampicin
- HIV-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), boostermedicinen cobicitstat og kombinationstabletter, som bruges ved behandling af HIV-infektion
- HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir), som bruges til behandling af hepatitis C-infektion
- nilotinib og imatinib (bruges til behandling af visse typer cancer)
- mycophenolsyre, som bruges til at undertrykke immunsystemet for at forhindre afstødning af et transplantat
- medicin til forebyggelse og behandling af mavesår og spiserørskatar (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika, der anvendes til behandling af kvalme og opkastning (f.eks. metoclopramid)
- cisaprid eller det syreneutraliserende middel magnesium-aluminium-hydroxid, der anvendes til behandling af halsbrand
- p-piller eller anden hormonbehandling med ethinylestradiol, hormonbehandling med danazol
- medicin mod forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nifedipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), som bruges til behandling af arytmier (uregelmæssig hjerterytme)

- lægemidler kendt som ”statiner” til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerider
- fenytoin og fenobarbital til behandling af epilepsi
- kortikosteroiderne prednisolon og methylprednisolon, der anvendes til behandling af betændelsestilstande eller til at undertrykke immunsystemet (f.eks. ved afstødning af organ efter transplantation)
- nefazodon til behandling af depression
- naturmedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*) eller ekstrakt af *Schisandra sphenanthera*.

Fortæl det til Deres læge, hvis De tager eller har brug for at tage ibuprofen (behandling af feber, betændelsestilstande og smerte), amphotericin B (behandling af bakterielle infektioner) eller antivirale midler (behandling af virusinfektioner f.eks. aciclovir). Disse kan forværre problemer med nyrerne eller centralnervesystemet, hvis de tages sammen med Advagraf.

Deres læge skal også vide, om De tager kaliumtilskud eller særlig vanddrivende medicin, som bruges ved hjertesvigt, hypertension og nyresygdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolacton), non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID, f.eks. ibuprofen), som bruges ved feber, betændelsestilstande og smerter, blodfortyndende medicin (antikoagulantia) eller oral medicin mod diabetes (sukkersyge), mens De tager Advagraf.

Hvis De har brug for at blive vaccineret, så fortæl Deres læge det på forhånd.

Brug af Advagraf sammen med mad og drikke

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

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er, tror De er eller planlægger at blive gravid, spørg da Deres læge til råds, før De tager Advagraf.

Advagraf passerer over i modermælken. Derfor bør De ikke amme, når De tager Advagraf.

Trafik- og arbejdsikkerhed

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

Advagraf indeholder lactose og lecithin (soja)

Advagraf indeholder lactose (mælkesukker). Hvis Deres læge har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter, skal De kontakte lægen, før De anvender denne medicin.

Printblækket, som bruges til at stemple kapslen med, indeholder sojalecithin. Hvis De er overfølsom over for jordnødder eller soja, så tal med Deres læge om, hvorvidt De bør tage denne medicin.

3. Sådan skal De tage Advagraf

Tag altid Advagraf nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket. Denne medicin bør kun udskrives til Dem af en speciallæge med erfaring i behandling af transplanterede patienter.

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

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

0,10 - 0,30 mg/kg legemsvægt per døgn

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

Dosis afhænger af Deres generelle tilstand og af, hvilken anden immundæmpende medicin De tager.

Efter behandlingen med Advagraf er påbegyndt, vil Deres læge ofte tage blodprøver for at bestemme den korrekte dosis. Herefter vil Deres læge regelmæssigt tage blodprøver for at fastlægge den korrekte dosis og for løbende at justere dosis. Lægen vil sædvanligvis reducere Advagraf-dosis når Deres tilstand er stabiliseret. Lægen vil oplyse Dem om præcis, hvor mange kapsler, De skal tage.

De skal tage Advagraf hver dag så længe, De har behov for immundæmpende medicin, for at forebygge afstødning af Deres transplanterede organ. De bør jævnligt være i kontakt med Deres læge.

Advagraf tages oralt én gang daglig om morgenen. Tag Advagraf på tom mave eller 2 til 3 timer efter et måltid. Vent mindst 1 time før det næste måltid. Tag kapslerne umiddelbart efter, at de er fjernet fra blisterkortet. Kapslerne skal sluges **hele** med et glas vand. Slug ikke tørremidlet, som findes i folien.

Hvis De har taget for mange Advagraf-kapsler

Hvis De ved en fejltagelse har taget for mange Advagraf-kapsler, skal De straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue.

Hvis De har glemt at tage Advagraf

Hvis De har glemt at tage Deres Advagraf-kapsler om morgenen, skal De tage dem så hurtigt som muligt den samme dag. De må ikke tage en dobbeltdosis den næste morgen.

Hvis De holder op med at tage Advagraf

Afbrydelse af behandlingen med Advagraf kan øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ. De må ikke ophøre med behandlingen, uden at have talt med Deres læge.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan, som al anden medicin, give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Advagraf nedsætter kroppens egen forsvarsmekanisme (immunsystemet), som så ikke vil kunne bekæmpe infektioner så godt som normalt. Derfor kan De få flere infektioner, når De tager Advagraf.

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

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (udtalt mangel på røde blodlegemer), agranulocytose (alvorligt nedsat antal hvide blodlegemer) og hæmolytisk anæmi (nedsat antal røde blodlegemer på grund af unormal nedbrydning) er blevet indberettet.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

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

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

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

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

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

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 behandlede):

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

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 behandlede):

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

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Forandring i synsnerven (optisk neuropati)

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar Advagraf utilgængeligt for børn.

Brug ikke Advagraf efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned. Brug alle depotkapslerne inden for 1 år efter at aluminiumposen er åbnet.

Opbevar Advagraf i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Advagraf indeholder:

- Aktivt stof: tacrolimus
Hver kapsel Advagraf 0,5 mg indeholder 0,5 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel Advagraf 1 mg indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel Advagraf 3 mg indeholder 3 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hver kapsel Advagraf 5 mg indeholder 5 mg tacrolimus (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold: Hypromellose, ethylcellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat.
Kapselskal: Titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), natriumlaurylsulfat, gelatine.
Printblæk: Shellac, lecithin (soja), simeticon, rød jernoxid (E172), hydroxypropylcellulose.

Udseende og pakningsstørrelser

Advagraf 0,5 mg depotkapsler, hårde, med indhold af hvidt pulver er hårde gelatinekapsler præget med rødt "0.5 mg" på den lysegule kapsel top og "647" på den orange kapselbund.

Advagraf 0,5 mg findes som blisterkort eller perforeret enkelt dosisblister med 10 kapsler i en beskyttende foliepose med et tørremiddel. De findes i pakker med 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister og i pakker med 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkelt dosisblister.

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde, med indhold af hvidt pulver er hårde gelatinekapsler præget med rødt "1 mg" på den hvide kapseltop og "677" på den orange kapselbund.

Advagraf 1 mg findes som blisterkort eller perforeret enkeltdosisblister med 10 kapsler i en beskyttende foliepose med et tørremiddel. De findes i pakker med 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, hårde, i blister og i pakker med 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde, med indhold af hvidt pulver er hårde gelatinekapsler præget med rødt "3 mg" på den orange kapseltop og "637" på den orange kapselbund.

Advagraf 3 mg findes som blisterkort eller perforeret enkeltdosisblister med 10 kapsler i en beskyttende foliepose med et tørremiddel. De findes i pakker med 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister og i pakker med 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde, med indhold af hvidt pulver er hårde gelatinekapsler præget med rødt "5 mg" på den grå-røde kapseltop og "687" på den orange kapselbund.

Advagraf 5 mg findes som blisterkort eller perforeret enkeltdosisblister med 10 kapsler i en beskyttende foliepose med et tørremiddel. De findes i pakker med 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister og i pakker med 30x1, 50x1 og 100x1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

Fremstiller:

Astellas Irland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

Irland

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

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel.: +370 37 408 681

Faks.: +370 37 408 682

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: + 45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd

Tel: +356 2144 7184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Biocodex OÜ
Tel. +372 6 056 014
Fax +372 6 056 011

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tacrolimus (systemiske formuleringer) er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Interaktion med isavuconazol

Isavuconazol er en moderat hæmmer af CYP3A4/5, og samtidig anvendelse af substrater såsom den immunsupprimerende tacrolimus kan øge systemisk eksponering for tacrolimus. Isavuconazol er tilgængelig som en opløsning til infektion med invasiv aspergillose og mucomyose hos patienter, for hvem amfotericin B ikke er passende. Efter vurdering af to tilfælde fra litteraturen, et offentliggjort farmakokinetisk studie med raske voksne og et retrospektivt studie med levertransplanterede patienter, med den forudsætning, at de transplanterede patienter kan være særligt modtagelige over for svampeinfektioner på grund af immunsupprimering og at anvendelse af isavuconazol i tilfælde, hvor amfotericin B ikke anses for passende til denne population, ikke er usandsynlig, mener PRAC, at produktinformationen for tacrolimus skal opdateres, så den afspejler risikoen for denne interaktion.

Interaktion med cobicistat

Cobicistat er en selektiv hæmmer af CYP3A4. Signalet for lægemiddelinteraktion mellem tacrolimus og cobicistat, som er baseret på et identificeret litteraturtilfælde blev åbnet, efterfulgt af yderligere fire tilfælde identificeret i Eudragilance, herunder to tilfælde fra litteraturen. Selvom antallet af tilfælde identificeret i konteksten af eksponering for tacrolimus er lavt, er en farmakokinetisk interaktion via CYP3A4 biologisk plausibel og allerede inkluderet i produktresuméerne for produkter, som i sig selv indeholder cobicistat. Da tacrolimus har et snævert terapeutisk indeks associeret med toksicitet i høje doser, skal produktinformationen opdateres, så risikoen for denne interaktion afspejles.

Interaktion med tyrosinkinasehæmmere nilotinib og imatinib

Nilotinib er en relativt stærk hæmmer af CYP3A4, og passende monitorering og dosisjustering kan være nødvendig for CYP3A4-substrater, der har et snævert terapeutisk indeks under behandling med nilotinib, herunder tacrolimus. Imatinib er et substrat af og kan hæmme CYP3A4, og forsigtighed anbefales ved samtidig brug af CYP3A4-substrater, der har et snævert terapeutisk indeks såsom tacrolimus. Efter et identificeret tilfælde af interaktioner mellem tacrolimus og nilotinib og to tilfælde af imatinib, med biologisk plausibilitet som forudsætning, det snævre terapeutiske indeks for tacrolimus og de specialiserede kliniske omgivelser for samtidig anvendelse af disse lægemidler, anbefales det at opdatere produktinformationen.

Interaktion med ritonavir (til stede i direkte virkende antiviruskombinationen til hepatitis C)

Ritonavir er til stede i faste dosiskombinationer med ombitasvir og paritaprevir, som administreres med eller uden dasabuvir til behandling af hepatitis C. I denne kombination fungerer det som PK-enhancer, ikke et antiviralt middel. Produktinformationen for tacrolimus advarer om den mulige interaktion med ritonavir, når det bruges som hiv-proteasehæmmer. På baggrund af det farmakokinetiske studie, en retrospektiv analyse og anbefalinger om væsentlig dosisjustering i produktresuméet for ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og Dasabuvir, mener PRAC, at interaktionen med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir skal inkluderes i produktinformationen.

Interaktion med mycophenolsyre

Efter vurdering af et præklinisk studie, et farmakokinetisk studie og flere andre studier menes det, at når tacrolimus udskrives sammen med en given dosis af et mycophenolsyreprodukt (MPA), er eksponeringen for MPA højere ved samtidig administration med tacrolimus end med samtidig administration af ciclosporin, da ciclosporin afbryder den enterohepatiske recirkulation af MPA, mens dette ikke sker for tacrolimus. Ændringen af produktinformationen anbefales for at informere lægerne om skiftet fra ciclosporin til tacrolimus ved samtidig brug af mycophenolsyre.

Optisk neuropati

Efter en identificeret række tilfælde, der beskriver patienter med bilateral optisk neuropati i forbindelse med profylakse med tacrolimus, blev indehaverne af markedsføringstilladelsen bedt om at levere en kumulativ gennemgang af den potentielle forbindelse med optisk neuropati. De tilgængelige beviser understøtter en kausal sammenhæng mellem tacrolimus og optisk neuropati, og derfor skal

produktinformationen opdateres på baggrund af tilfælde med positiv dechallenge og plausibelt temporalt forhold.

Trombotisk mikroangiopati

Efter tilfældet modtaget fra Swissmedic, et tilfælde fra den offentliggjorte litteratur hos en nyretransplanteret patient, en retrospektiv analyse af 14 patienter og en systematisk gennemgang af litteraturen, menes det, at der er bevis for tacrolimus-fremkaldt toksisk medieret trombotisk mikroangiopati (TMA) med normal ADAMTS13-aktivitet. Derfor opdateres produktinformationen for at informere lægerne om, at tacrolimus kan forårsage TMA med normal ADAM-TS-aktivitet.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tacrolimus (systemiske formuleringer) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tacrolimus (systemiske formuleringer) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.