

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 SAMMENSETNING

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.

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

Dosering

De anbefalede begyndelsesdoser angivet nedenfor er kun vejledende. 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 AUC₀₋₂₄ 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.

Afstødningssbehandling 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 tacrolimusdalniveauet i fuldblod.

Som en hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunoassays til bestemmelse af koncentrationer af tacrolimus i fuldblod. Man skal være varsom med at sammenligne koncentrationer nævnt i publicerede undersøgelser med individuelle værdier i klinikken, uden at vide hvilket assay og hvilken metode, der blev benyttet. I nuværende klinisk praksis måles koncentrationer i fuldblod med immunoassay-metoder. Forholdet mellem tacrolimusdalniveauerne (C_{24}) og systematisk eksponering (AUC_{0-24}) er sammenligneligt for de to formuleringer 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 Advagraf-dosering, umiddelbart før næste dosering. Det anbefales at overvåge koncentrationsdalniveauerne hyppigt de to første uger efter transplantation og at følge op med periodisk overvågning under vedligeholdelsesbehandlingen. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationerne i blodet bør også monitoreres nøje i følgende tilfælde: ved overgang fra 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' bloddalkoncentrationer holdes under 20 ng/ml. Det er imidlertid også nødvendigt at tage den kliniske tilstand i betragtning ved vurdering af blodkoncentrationerne. I klinisk praksis har dalværdierne for koncentrationer i fuldblod generelt ligget fra 5 – 20 ng/ml for levertransplanterede og fra 10 – 20 ng/ml for nyre- og hjertetransplanterede i den tidlige postoperative periode. Efterfølgende har koncentrationerne i fuldblod generelt ligget på 5 – 15 ng/ml for lever-, nyre- og hjertetransplanterede patienter ved vedligeholdelsesbehandling.

Særlige patientgrupper

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Race

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

Køn

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

Ældre 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 orale lægemidler 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 pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for andre makrolider.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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.

Stoffer med interaktionspotentiale

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

CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af CYP3A4-hæmmere kan øge blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger, herunder nefrotoksicitet, neurotoksicitet og QT-forlængelse. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere (såsom ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin, clarithromycin eller josamycin) og tacrolimus bør undgås.

Hvis det ikke kan undgås, bør tacrolimus' blodkoncentration overvåges hyppigt med start inden for de første dage efter samtidig administration under supervision fra en transplantationsspecialist, således at dosis af tacrolimus om nødvendigt kan justeres for at opretholde en konstant tacrolimuseksponering. Nyrefunktionen, EKG, herunder QT-intervallet, og patientens kliniske tilstand skal også monitoreres nøje.

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

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

CYP3A4-induktorer

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

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

P-glykoprotein

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

Naturlægemidler

Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), eller andre naturlægemidler 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).

Andre interaktioner

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

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

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

Vaccination

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

Nefrotoksicitet

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

for tacrolimus og nyrefunktionen monitoreres tæt, og en dosisreduktion skal overvejes, hvis der forekommer nefrotoksicitet.

Gastrointestinale tilstande

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

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

Hjertesygdomme

Ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum, rapporteret som kardiomyopati, er blevet observeret hos patienter, som er blevet behandlet med Prograf i enkelte tilfælde, og kan også forekomme i forbindelse med Advagraf. De fleste tilfælde har været reversible og er forekommet ved tacrolimusbloddalkoncentrationer, der har været langt højere end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere hjertelidelse, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, væskeretention og ødem. Derfor skal patienter i risikogruppen, og patienter i intensiv immunsuppression kontrolleres med f.eks. ekkokardiografi eller EKG før og efter transplantation (f.eks. efter 3 måneder i begyndelsen af behandlingen og igen efter 9 – 12 måneder). Ved tegn på anomalier bør man overveje at reducere doseringen af 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 herteinsufficiens, 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 CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati og JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Patienterne har desuden en øget risiko for infektion med viral hepatitis (f.eks. reaktivering af infektion og *de novo*-infektion med hepatitis B og C samt hepatitis E, som kan blive kronisk). Disse infektioner er ofte forbundet med en høj total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, herunder graftafstødning, som lægerne bør overveje i differentialdiagnosticeringen af immunsupprimerede patienter med forringet lever- eller nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Forebyggelse og håndtering bør være i overensstemmelse med passende klinisk vejledning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

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

Øjensygdomme

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

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

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

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

Pure Red Cell Aplasia

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

Særlige 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

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption, da Advagrafkapsler indeholder lactose.

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. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Metaboliske interaktioner

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

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

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

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

Lægemidler med indvirkning på tacrolimus

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Grapefrugt eller grapefrugtjuice	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4].	Undgå grapefrugt eller grapefrugtjuice
Ciclosporin	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus. Derudover kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet.	Samtidig anvendelse af ciclosporin og tacrolimus skal undgås [se pkt. 4.4].
Produkter med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt: aminoglycosider, gyrase-hæmmere, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir, aciclovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kan forstærke den nefrotoksiske eller neurotoksiske effekt af tacrolimus.	Samtidig anvendelse af tacrolimus og lægemidler, der vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal nyrefunktionen og andre bivirkninger monitoreres og tacrolimusedosis justeres efter behov.
Stærke CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), hiv-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-protease-hæmmere	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksicitet, neurotoksicitet, QT-forlængelse), hvilket kræver tæt monitorering [se pkt. 4.4] Der kan forekomme hurtige og skarpe stigninger i	Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal det overvejes at springe tacrolimusedosis over på dagen, hvor den stærke CYP3A4-hæmmer initieres. Genoptag tacrolimus den næste dag i nedsat dosis, baseret på blodkoncentrationerne af

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
(f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen af ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forstærker cobicistat og kinasehæmmerne idelalisib, ceritinib. Stærke interaktioner er også observeret med macrolidantibiotikummet erythromycin.	tacrolimusniveauet, allerede inden for 1 – 3 dage efter samtidig administration, på trods af øjeblikkelig reduktion af tacrolimusdosis. Den samlede eksponering for tacrolimus kan stige > 5 gange. Når der administreres kombinationer med ritonavir samtidig, kan tacrolimuseksponeringen stige > 50 gange. Næsten alle patienter kan have brug for en reduktion i tacrolimusdosis, og midlertidig afbrydelse af behandling med tacrolimus kan også være nødvendig. Indvirkningen på blodkoncentrationerne af tacrolimus kan vare ved i flere dage efter afslutning af den samtidige administration.	tacrolimus. Ændringer i både tacrolimusdosis og/eller doseringsfrekvens individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationer, som skal vurderes ved start, monitoreres hyppigt i hele forløbet (begyndende inden for de første dage) og vurderes igen ved og efter afslutning af CYP3A4-hæmmeren. Efter afslutningen skal dosis og doseringshyppighed for tacrolimus baseres på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.
Moderate eller svage CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. azithromycin), calciumkanalblokkere (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale midler elbasvir/grazoprevir og glecaprevir/pibrentasvir, det CMV-antivirale middel letermovir og tyrosinkinasehæmmerne nilotinib, crizotinib og imatinib og (kinesisk) naturlægemidler indeholdende ekstrakt af <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4]. Der kan forekomme en hurtig stigning i tacrolimusniveauet.	Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres hyppigt med start inden for de første dage efter den samtidige administration. Reducér tacrolimusdosis efter behov [se pkt. 4.2]. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.
Det er påvist <i>in vitro</i> , at de følgende stoffer er potentielle hæmmere af tacrolimus' metabolisme: bromocriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephentyoin, midazolam,	Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4].	Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov [se pkt. 4.2]. Nyrefunktionen, EKG mht. QT-forlængelse og andre bivirkninger skal monitoreres tæt.

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
nilvadipin, norethisteron, quinidin, tamoxifen		
Stærke CYP3A4-induktorer: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning [se pkt. 4.4]. Den maksimale påvirkning af blodkoncentrationerne af tacrolimus kan opnås 1 – 2 uger efter samtidig administration. Påvirkningen kan vare ved i 1 – 2 uger efter afslutning af behandlingen.	Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis det ikke kan undgås, kan patienter kræve en øget tacrolimusdosis. Ændringer i tacrolimusdosis skal individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationerne, som skal vurderes ved initiering, monitoreres hyppigt under hele behandlingen (begyndende inden for de første dage) og igen vurderes ved og efter afslutningen af CYP3A4-induktoren. Når brugen af CYP3A4-induktor er afsluttet, kan det være nødvendigt at justere tacrolimusdosis gradvist. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Moderate CYP3A4-induktorer: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin, svage CYP3A4-induktorer: flucloxacillin	Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning [se pkt. 4.4].	Fuldblodsdalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov [se pkt. 4.2]. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Caspofungin	Kan reducere fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning. Interaktionsmekanismen er ikke fastlagt.	Fuldblodsdalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov [se pkt. 4.2]. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Cannabidiol (Pgp-hæmmer)	Ved samtidig anvendelse af tacrolimus med cannabidiol er der rapporteret om forhøjet indhold af tacrolimus i blodet. Dette kan skyldes øget biotilgængelighed af tacrolimus som følge af hæmning af det intestinale P-glykoprotein.	Ved samtidig administration af tacrolimus og cannabidiol bør der udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Overvåg tacrolimus-dalkoncentrationen i fuldblod, og juster om nødvendigt dosen af tacrolimus [se pkt. 4.2 og 4.4].
Produkter med kendt høj affinitet for plasmaproteiner,	Tacrolimus er i høj grad bundet til plasmaproteiner.	Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
f.eks.: NSAID, orale antikoagulantia, orale antidiabetika	Mulige interaktioner med andre aktive stoffer med kendt høj affinitet for plasmaproteiner skal tages i betragtning.	og tacrolimusdosis justeres efter behov <i>[se pkt. 4.2]</i> .
Prokinetiske midler: metoclopramid, cimetidin og magnesium-aluminium-hydroxid	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse).	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov <i>[se pkt. 4.2]</i> . Nyrefunktionen skal monitoreres tæt, og der skal monitoreres for QT-forlængelse med EKG og for andre bivirkninger.
Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider	Kan reducere fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for afstødning <i>[se pkt. 4.4]</i> .	Fuldblodsalkoncentrationer af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis øges efter behov <i>[se pkt. 4.2]</i> . Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt.
Høj dosis af prednisolon eller methylprednisolon	Kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus (stigning eller fald) ved administration til behandling af akut afstødning.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov.
Direkte virkende antiviral (DAA)-behandling	Kan påvirke tacrolimus' farmakokinetik via ændringer i leverfunktionen under DAA-behandling, hvilket er relateret til clearance af hepatitisvirus. Der kan forekomme et fald i tacrolimusblodkoncentrationen. Det CYP3A4-hæmmende potentiale af nogle DAA'er kan imidlertid modvirke denne effekt eller føre til øget blodkoncentration af tacrolimus.	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov for at sikre fortsat virkning og sikkerhed.

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

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

Effekt af tacrolimus på andre lægemidlers metabolisme

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

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 dyrestudiet 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.

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

Data fra kvinder viser, at tacrolimus passerer placenta. Der er risiko for hyperkaliæmi hos den nyfødte (f.eks. forekomst hos nyfødte på 7,2 %, dvs. 8 ud af 111), hvilket som regel normaliseres spontant. 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).

Resultater fra et ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring [EUPAS37025]
Et sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring analyserede 2.905 graviditeter fra det internationale graviditetsregister for transplanterede (*Transplant Pregnancy Registry International*, TPRI) og vurderede graviditetsudfald hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus (383 rapporteret prospektivt, herunder 247 nyretransplanterede patienter og 136 levertransplanterede patienter), og kvinder, der blev behandlet med andre immunsuppressiva. Baseret på begrænsede data (289 prospektivt rapporterede graviditeter med eksponering for tacrolimus i 1. trimester) viste studieresultaterne ikke en øget risiko for alvorlige misdannelser. Der blev observeret en højere forekomst af spontan abort hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus, sammenlignet med alternative immunsuppressiva. Blandt nyretransplanterede patienter var der også en højere forekomst af præeklampsi hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus. Samlet set var der dog utilstrækkelig evidens til at drage konklusioner vedrørende risikoen for disse udfald. Blandt nyre- og levertransplanterede patienter, som blev eksponeret for tacrolimus, var 45 % – 55 % af deres levendefødte præmature, hvor 75 % – 85 % havde en normal fødselsvægt i forhold til gestationsalderen. Der blev observeret lignende resultater for andre immunsuppressiva, selvom der ikke kunne drages konklusioner på grund af begrænset evidens.

Tacrolimus medførte embryoføtal 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 og betjene maskiner

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

Der er ikke foretaget studier 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 CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati og JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapporteret hos patienter, der har fået behandling med immunsuppressorer, herunder Advagraf.

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

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

Blod- og lymfesystem

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

Immunsystemet

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

Det endokrine system

Sjælden: hirsutisme

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkaliæmi

Almindelig:	metabolisk acidose, andre elektrolytforstyrrelser, hyponatriæmi, hypervolæmi, hyperurikæmi, hypomagnesæmi, hypokaliæmi, hypokalcæmi, nedsat appetit, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, hypertriglyceridæmi, hypofosfatæmi
Ikke almindelig:	dehydrering, hypoglykæmi, hypoproteinæmi, hyperfosfatæmi

Psykiske forstyrrelser

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

Nervesystemet

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

Øjne

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

Øre og labyrint

Almindelig:	tinnitus
Ikke almindelig:	hypoacusis
Sjælden:	neurosensoryisk 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:	<i>Torsades de pointes</i>

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 <i>respiratory distress syndrome</i>

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig:	diarré, kvalme
Almindelig:	symptomer fra mave-tarm-kanalen, opkastning, abdominalsmerter, inflammatoriske lidelser i mave-tarm-kanalen, blødning i mave-tarm-kanalen,

Ikke almindelig:	ulceration og perforation i mave-tarm-kanalen, ascites, ulcerøs stomatitis, obstipation, dyspepsi, flatulens, oppustethed, tynd afføring
Sjælden:	akut og kronisk pancreatitis, paralytisk ileus, gastroøsofagal reflux, nedsat tømning af mavesækken
	pseudocyster i pancreas, subileus

Lever og galdeveje

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

Hud og subkutane væv

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	artralgi, rygsmerter, muskelspasmer, 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, væggtab, 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 transplatafstødning 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 supra-

terapeutiske niveauer af tacrolimus. Syndromet kan reagere på reduktion af tacrolimUSDosis. I nogle tilfælde var det nødvendigt at skifte til alternativ immunsuppression.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

Som følge af den høje molekylvægt, den ringe vandopløselighed og stærke binding til erythrocytter og plasmaprotein vil tacrolimus ikke være dialysabelt. I nogle få tilfælde med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration eller hæmodiafiltration. Ved oral overdosering kan maveskylning og/eller indgift af 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 cytotoksiske 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 uger 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 uger 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 studier var oral Prograf primært immunsuppressivum hos omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Oral Prograf-tolerans i disse publicerede studier svarer til, hvad der blev rapporteret fra store studier, hvor Prograf blev benyttet til primær behandling efter lever-, nyre- og hjertetransplantationer. Effekteresultaterne af de største studier af hver indikation er opsummeret nedenfor.

Lungetransplantation

Interimanalysen af et nyligt afsluttet multicenterstudie 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.

Et andet randomiseret studie omfattede 66 patienter på tacrolimus og 67 patienter på ciclosporin. Tacrolimus blev startet som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,025 mg/kg/dag, 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 et studie 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 studie viser de samme overlevelsesserater. Incidensen af akut afstødning var numerisk lavere med tacrolimus i alle 3 studier, og et af studierne rapporterede signifikant lavere incidens af oblitererende bronchiolitis-syndrom med tacrolimus.

Pancreastransplantation

Et multicenterstudie 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 overlevelsesseraten 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-tarm-kanalen. 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 (t_{\max}).

Absorptionen er variabel og den orale gennemsnitlige biotilgængelighed af tacrolimus (undersøgt vha. Prografformuleringen) ligger mellem 20 % – 25 % (individuelt 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 fuldblodsdalkoncentrationerne ved *steady state* for Advagraf. Måling af dalkoncentrationer i fuldblod giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling

Hos mennesker kan tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion bedst beskrives 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. 1.300 l. Det tilsvarende tal baseret på fuldblod var 47,6 l.

Biotransformation

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

systemiske cirkulation findes kun en af de inaktive metabolitter i lave koncentrationer. Derfor bidrager metabolitter ikke til tacrolimus farmakologiske effekt.

Elimination

Tacrolimus har en lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale body clearance beregnet ud fra koncentrationer i fuldblod 2,25 l/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede har man set værdier på henholdsvis 4,1 l/time, 6,7 l/time og 3,9 l/time. Faktorer såsom lav hæmatokrit og 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 ¹⁴C-mærket tacrolimus blev størstedelen af radioaktiviteten elimineret i fæces. Omkring 2 % af radioaktiviteten blev elimineret i urinen. Mindre end 1 % af intakt tacrolimus blev fundet i urin og fæces, hvilket indikerer at næsten al tacrolimus metaboliseres før eliminering, idet størstedelen bliver elimineret med galden.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nyrer og pancreas var de primære organer, der blev påvirket i toksicitetsstudier 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 Uforligeligheder

Tacrolimus er ikke forlignelig 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 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 1 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50, 60 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1, 60×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 3 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Advagraf 5 mg depotkapsler, hårde

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 depotkapsler, hårde, i blister eller 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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
<https://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, V93FC86
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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i 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. ETIKETTERING

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
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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 30×1 kapsler
EU/1/07/387/015 50×1 kapsler
EU/1/07/387/016 100×1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt 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

Lot:

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 OG 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

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 depotkapsler, hårde
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
60 depotkapsler, hårde
60×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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 30×1 kapsler
EU/1/07/387/018 50×1 kapsler
EU/1/07/387/019 60×1 kapsler
EU/1/07/387/020 100×1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt 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

Lot:

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 OG 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

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 depotkapsler, hårde
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
60 depotkapsler, hårde
60×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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 30×1 kapsler
EU/1/07/387/022 50×1 kapsler
EU/1/07/387/023 100×1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

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

Lot:

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 OG 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

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 depotkapsler, hårde
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 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 30×1 kapsler
EU/1/07/387/025 50×1 kapsler
EU/1/07/387/026 100×1 kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt 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

Lot:

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 OG 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

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 depotkapsler, hårde
30×1 depotkapsler, hårde
50 depotkapsler, hårde
50×1 depotkapsler, hårde
100 depotkapsler, hårde
100×1 depotkapsler, hårde

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

En gang daglig

B. INDLÆGSSEDDEL

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 lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. 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 et immundæmpende lægemiddel. 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.

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 Advagraf-kapsler har en langvarig frigivelse (langsommere frigivelse over en længere periode) af tacrolimus. Advagraf og Prograf kan ikke udskiftes med hinanden.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Advagraf:

- hvis De tager nogen af de lægemidler, som er nævnt under ”Brug af andre lægemidler 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 har en ændring i hjerterytmen, som kaldes ”QT-forlængelse”
- hvis De har eller har haft beskadigelse af de mindste blodkar, også kendt som trombotisk mikroangiopati/trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom. Fortæl det til Deres læge, hvis De oplever feber, blå mærker under huden (kan vise sig som røde prikker), uforklarlig træthed, forvirring, gulfarvning af huden eller øjnene, lav urinmængde, synstab eller krampeanfald (se punkt 4). Når tacrolimus tages sammen med sirolimus eller everolimus, kan risikoen for at udvikle disse symptomer stige.

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

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.

Forsigtighedsregler ved håndtering:

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

Børn og unge

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

Brug af andre lægemidler sammen med Advagraf

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også naturlægemidler og lægemidler, som ikke er købt på recept.

Advagraf må ikke tages sammen med ciclosporin (et andet lægemiddel der anvendes til at undgå afstødning af transplanteret organ).

Hvis De har brug for at gå til en anden læge end Deres transplantationsspecialist, skal De fortælle lægen, at De tager tacrolimus. Deres læge kan have brug for at kontakte Deres transplantationsspecialist, hvis De bruger andre lægemidler, der kan øge eller reducere blodkoncentrationen af tacrolimus.

Indholdet af Advagraf i blodet kan påvirkes af andre lægemidler, og Advagraf kan påvirke indholdet af andre lægemidler i blodet. Det kan derfor være nødvendigt at øge eller nedsætte Advagrafdosis eller holde pause i behandlingen.

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

Der kan ses en påvirkning af blodkoncentrationen af Advagraf meget kort tid efter, De er begyndt at bruge et andet lægemiddel. Derfor kan det fortsat være nødvendigt med hyppig overvågning af blodkoncentrationen af Advagraf i de første dage efter start på et andet lægemiddel og hyppigt under fortsat behandling med det andet lægemiddel. Nogle andre lægemidler kan få blodkoncentrationen af tacrolimus til at falde, hvilket kan øge risikoen for, at det transplanterede organ afstødes. De skal i særdeleshed oplyse det til lægen, hvis De tager eller for nylig har taget lægemidler såsom:

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

De skal fortælle det til lægen, hvis De får behandling mod hepatitis C. Behandlingen med lægemidler mod hepatitis C kan ændre Deres leverfunktion og kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus. Blodkoncentrationen af tacrolimus kan falde eller stige afhængigt af, hvilke lægemidler der er udskrevet mod hepatitis C. Det kan være nødvendigt, at lægen overvåger blodkoncentrationen af tacrolimus tæt og foretager nødvendige justeringer af Deres Advagraf-dosis, efter De er startet på behandling af hepatitis C.

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

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

Deres læge skal også vide, om De tager kaliumtilskud eller særlige vanddrivende lægemidler, som bruges ved hjertesvigt, hypertension og nyresygdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolacton), eller antibiotikaene trimethoprim eller cotrimoxazol, der kan øge niveauet af kalium i dit blod, non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID, f.eks. ibuprofen), som bruges ved feber, betændelsestilstande og smerter, blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia) eller orale lægemidler 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 gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager Advagraf. Et studie vurderede graviditetsudfald hos kvinder, der blev behandlet med tacrolimus, og kvinder, der blev behandlet med andre immundæmpende lægemidler. Der var ikke tilstrækkelig evidens i dette studie til, at der kunne drages konklusioner, men der blev indberettet et højere antal aborter blandt nyre- og levertransplanterede patienter, der blev behandlet med tacrolimus, samt højere forekomst af vedvarende forhøjet blodtryk forbundet med proteintab i urinen, som blev udviklet under graviditeten eller i perioden efter fødslen (en tilstand, der kaldes svangerskabsforgiftning (præeklampsi)) blandt nyretransplanterede patienter. Der blev ikke fundet øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser forbundet med brug af Advagraf. Advagraf passerer over i modermælken. Derfor bør De ikke amme, når De tager Advagraf.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Advagraf indeholder lactose, natrium og lecithin (soja)

Advagraf indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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 dette lægemiddel.

3. Sådan skal De tage Advagraf

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apotekspersonalet. Dette lægemiddel bør kun udskrives til Dem af en speciallæge med erfaring i behandling af transplanterede patienter.

Sørg for at De får det samme tacrolimuslægemiddel hver gang, De henter Deres lægemiddel, medmindre Deres transplantationslæge har godkendt at skifte til et andet tacrolimuslægemiddel. Dette lægemiddel bør tages én gang daglig. Hvis lægemidlet ikke ser ud, som det plejer, eller hvis doseringen er ændret, så kontakt Deres læge eller apotekspersonalet hurtigst muligt for at sikre, at De har fået det rigtige lægemiddel.

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, hvilke andre immundæmpende lægemidler 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 lægemidler, 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 ikkeophøre med behandlingen, uden at have talt med Deres læge.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler 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. Nogle infektioner kan være alvorlige eller dødelige og kan omfatte infektioner forårsaget af bakterier, vira, svampe, parasitter eller andre infektioner.

Fortæl det straks til Deres læge, hvis De får tegn på en infektion, herunder:

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

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

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

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

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

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

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

Alvorlige sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

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

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

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

Alvorlige bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

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

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

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), øget antal 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 følelsesløshed (nogle gange smertefuld) i hænder og fødder, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet
- Øget lysfølsomhed, problemer med øjnene
- Ringen for ørene
- Nedsat blodgennemstrømning i hjertets blodkar, øget puls
- Blødning, delvis eller fuldstændig blokering af blodkar, nedsat blodtryk
- Stakåndethed, forandring i lungevæv, væskeansamling omkring lungerne, betændelse i svælget, hoste, influenzalignende symptomer
- Betændelse eller mavesår, som giver mavesmerter eller diarré, maveblødning, betændelse eller sår i munden, væskeansamling i bughulen, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, luftafgang fra tarmen, oppustethed, løs afføring, maveproblemer
- Galdegangssygdomme, gulsot, 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

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
- Nedsat protein og sukker i blodet, øget fosfat i blodet
- Koma, blødning i hjernen, slagtilfælde, lammelse, forandringer i hjernen, tale- og sprogforstyrrelser, hukommelsesproblemer
- Uklarhed af øjenlinsen
- Nedsat hørelse
- Uregelmæssigt hjerteslag, hjertestop, 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
- Manglende evne til at lade vandet, smertefuld menstruation og unormal menstruationsblødning
- Multiorgansvigt, influenzalignende sygdom, øget temperaturfølsomhed, trykken for brystet, nervøsitet eller fremmedfølelse, stigning i enzymet laktatdehydrogenase i blodet, vægttab

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- Små blødninger i huden
- Øget muskelstivhed
- Døvhed
- Væskeansamling omkring hjertet
- Akut åndenød
- Cystedannelse på bugspytkirtlen
- Problemer med blodcirkulation i leveren

- 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

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. 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 lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet 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 lægemidlet i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet 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), natriumlaurilsulfat, 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 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 30×1, 50×1 og 100×1 depotkapsler, hårde, i perforeret enkeltdosisblister.

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 30×1, 50×1, 60×1 og 100×1 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 30×1, 50×1 og 100×1 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 30×1, 50×1 og 100×1 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, V93FC86

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

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

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 43 03 55

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel. +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma

Tlf: + 47 66 76 46 00

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

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

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

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 (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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