

5. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tacrolimus "Stada", hårde depotkapsler**

**0. D.SP.NR.**

32537

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tacrolimus "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Tacrolimus "Stada" 0,5 mg hårde depotkapsler*

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 44,673 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0,00175 mg Allura Red AC

*Tacrolimus "Stada" 1 mg hårde depotkapsler*

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 89,346 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0,00175 mg Allura Red AC

*Tacrolimus "Stada" 3 mg hårde depotkapsler*

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 268,0384 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0,0035 mg Allura Red AC

*Tacrolimus "Stada" 5 mg hårde depotkapsler*

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver depotkapsel, hård, indeholder 446,7306 mg lactose.

Hver depotkapsel, hård, indeholder 0,0035 mg Allura Red AC

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde depotkapsler

*Tacrolimus "Stada" 0,5 mg hårde depotkapsler*

Gul uigennemsigtig hård gelatinekapsel med uigennemsigtige orange top, størrelse 5, med en længde på 11,2±0,5 mm, præget med ”0,5 mg” i rødt blæk på toppen.

*Tacrolimus "Stada" 1 mg hårde depotkapsler*

Hvid uigennemsigtig hård gelatinekapsel med uigennemsigtige orange top, størrelse 4, med en længde på 14,1±0,5 mm, præget med ”1 mg” i rødt blæk på toppen.

*Tacrolimus "Stada" 3 mg hårde depotkapsler*

Orange uigennemsigtig hård gelatinekapsel med uigennemsigtige orange top, størrelse 1, med en længde på 19,1±0,5 mm, præget med ”3 mg” i rødt blæk på toppen.

*Tacrolimus "Stada" 5 mg hårde depotkapsler*

Grå-rød uigennemsigtig hård gelatinekapsel med uigennemsigtige orange top, størrelse 0, med en længde på 21,4±0,5 mm, præget med ”5 mg” i rødt blæk på toppen.

**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 patienter.

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

De anbefalede startdosering angivet nedenfor er kun vejledende. Tacrolimus "Stada" administreres rutinemæssigt sammen med andre immunsuppressive stoffer i den initiale post-operative periode. Dosis kan variere afhængig af det valgte immunsuppressive regime. Doseringen af Tacrolimus "Stada" 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 det overvejes at ændre det immunsuppressive regime.

Hos *de novo* nyre- og levertransplanterede patienter var AUC0-24 af tacrolimus for depotkapsler på dag 1 henholdsvis 30 % og 50 % lavere, når den blev sammenlignet med en tilsvarende kapsel med øjeblikkelig udløsning. På dag 4 var den systemiske eksponering for begge formuleringer, målt som dalværdi, sammenlignelig for både nyre- og lever­transplanterede patienter. For at sikre en passende eksponering i begyndelsen af den posttransplanterede periode anbefales det at overvåge tacrolimus dalværdier omhyggeligt og hyppigt de første to uger med Tacrolimus "Stada" efter transplantationen. Da tacrolimus er et stof med lav clearance, kan det tage flere dage, inden *steady state* opnås efter justering af dosis for Tacrolimus "Stada".

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

*Profylakse mod nyretransplantatafstødning*

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

*Profylakse mod levertransplantatafstødning*

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

*Overførsel af patienter behandlet med tacrolimus kapsler (med øjeblikkelig udløsning) til tacrolimus depotkapsler*

Transplanterede patienter på vedligeholdelsesdosis med øjeblikkelig udløst tacrolimus 2 gange daglig, som skal overføres til tacrolimus depotkapsler én gang daglig, bør overføres på en 1:1 (mg:mg) total daglig basisdosis. Tacrolimus "Stada" bør gives om morgenen.

Hos stabile patienter, som overførtes fra øjeblikkelig udløst tacrolimus (to gange daglig) til tacrolimus depotkapsel (en gang daglig) i forholdet 1:1 (mg:mg) total daglig dosis, var den systemiske eksponering for tacrolimus (AUC0-24) for tacrolimus depotkapsel cirka 10 % lavere end for tacrolimus kapsler med øjebliklig udløsning. Forholdet mellem dalværdierne (C24) og systemisk eksponering (AUC0-24) af tacrolimus depotkapsler er sammenligneligt med det for øjebliklig udløst tacrolimus kapsler. Ved omstilling fra øjeblikkelig udløst tacrolimus til tacrolimus depotkapsler 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 Tacrolimus "Stada". I tilfælde af forhøjede ciclosporin-blodkoncentrationer bør doseringen udsættes. I praksis kan behandling med tacrolimus starte 12-24 timer efter seponering af ciclosporin. Man bør fortsætte med at måle ciclosporins blodkoncentrationer efter skiftet, da ciclosporins clearance kan være påvirket.

*Afstødningsbehandling*

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

*Afstødningsbehandling efter nyre- eller levertransplantation*

Ved skift fra andre immunsuppressiver til Tacrolimus "Stada" én gang dagligt 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 voksne patienter, som er blevet overført til Tacrolimus "Stada".

*Afstødningsbehandling efter andre allotransplantater*

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

Terapeutisk lægemiddelovervågning

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

Som en hjælp til at optimere doseringen findes der adskillige immunoassays til bestemmelse af koncentrationer af tacrolimus i fuldblod. Man skal være varsom med at sammenligne koncentrationer nævnt i publicerede litteratur med individuelle værdier i klinikken, uden at vide hvilket assay-metode, der blev benyttet. I nuværende klinisk praksis måles koncentrationer i fuldblod med immunoassay-metoder. Forholdet mellem tacrolimus-dalniveauerne (C24) og systematisk eksponering (AUC0-24) er sammenligneligt for de to formuleringer tacrolimus depotkapsel og tacrolimus kapsel med øjeblikkelig udløsning.

Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør måles under den postoperative fase. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør tages ca. 24 timer efter Tacrolimus "Stada" dosering, umiddelbart før næste dosering. Det anbefales at overvåge koncentrationsniveauerne hyppigt de to første uger efter transplantation og at følge op med periodisk overvågning under vedligeholdelsesbehandlingen. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationerne i blodet bør også monitoreres nøje i følgende tilfælde: ved overgang fra øjeblikkeligt udløst tacrolimus til Tacrolimus, 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 af blodniveauet bør afhænge af det kliniske behov. Da tacrolimus er et lægemiddelstof med lav clearance, kan det tage adskillige dage efter en dosisjustering af Tacrolimus "Stada", før det ønskede steady stateer opnået.

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

*Specielle patientgrupper*

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Race*

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

*Køn*

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

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

Tacrolimus "Stada" 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

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

Til patienter, som ikke kan tage oral medicin i den umiddelbare posttransplanterede periode, kan tacrolimus gives intravenøst med en dosis på cirka 1/5 af den anbefalede orale dosis til den tilsvarende indikation.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Overfølsomhed over for andre makrolider.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af øjeblikkelige udløste- eller depotformuleringer af tacrolimus, er set. Dette har ført til alvorlige bivirkninger herunder transplantatafstødning eller andre bivirkninger, som mulig konsekvens af enten under- eller overeksponering 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).

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

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

Der er endnu ingen kliniske data tilgængelige for tacrolimus depotkapsler 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 -inducere 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 indenfor 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-inducere*

Samtidig brug af CYP3A4-inducere kan reducere blodkoncentrationen af tacrolimus, hvilket potentielt kan øge risikoen for transplantatafstødning. Det anbefales, at samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere (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-inducere påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus, 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 dosis af tacrolimus (se pkt. 4.5).

*Naturlægemidler*

Naturlægemidler indeholdende prikbladet perikum *(Hypericum perforatum)* eller andre naturlægemidler, bør undgås ved behandling med Tacrolimus "Stada" på grund af risikoen for interaktioner, som kan forårsage et fald både i blodkoncentrationer og den terapeutiske virkning af tacrolimus, eller en stigning i blodkoncentrationer af tacrolimus og risiko for tacrolimus toksicitet (se pkt. 4.5).

*Andre interaktioner*

Kombineret administration af ciclosporin og tacrolimus bør undgås, og der skal udvises forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere har fået ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Indtagelse af store mængder kalium eller kaliumbesparende diuretika bør undgås (se pkt. 4.5).

Visse kombinationer af tacrolimus og stoffer med kendte neurotoksiske bivirkninger kan øge risikoen for disse bivirkninger (se pkt. 4.5).

Vaccination

Immunsuppressiver kan påvirke responset på vaccination, og vaccination under behandling med tacrolimus kan være mindre effektiv. Anvendelse af levende, afsvækkede vacciner bør 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 dosis af tacrolimus. 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 er kendt for at give 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 lidelser

Der er rapporteret gastrointestinal perforation hos patienter behandlet med tacrolimus. Da gastrointestinal perforation er en væsentlig klinisk hændelse, som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, bør passende behandling overvejes umiddelbart efter forekomsten af formodede symptomer eller tegn.

Da blodkoncentrationen af tacrolimus kan ændres signifikant under episoder med diarré, anbefales ekstra monitorering af tacrolimuskoncentrationer under episoder med diarré.

Hjertesygdomme

I sjældne tilfælde er ventrikulær hypertrofi eller hypertrofi af septum, rapporteret som kardiomyopati, observeret hos patienter, der er blevet behandlet med tacrolimus kapsler med øjeblikkelig frigivelse og kan også forekomme ved tacrolimus depotkapsler. De fleste tilfælde har været reversible og er forekommet med langt højere bloddalkoncentrationer af tacrolimus end den anbefalede maksimale koncentration.

Andre observeret faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er tidligere forekommende hjertesygdom, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre eller leverfunktion, infektioner, overhydrering og ødem. Derfor skal højrisikopatienter, der behandles med betydelig immunsuppression, monitoreres med sådanne procedurer som ekkokardiografi eller EKG før og efter transplantationen (f.eks. initialt efter 3 måneder og derefter efter 9-12 måneder). Ved tegn på anomalier bør man overveje at reducere doseringen af Tacrolimus "Stada" eller skifte til en anden immunsuppressiv behandling. Tacrolimus kan forlænge QT-intervallet og forårsage Torsades de Pointes. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse, herunder patienter med en personlig eller familiær disposition for QT-forlængelse, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmi eller elektrolytforstyrrelser. Forsigtighed bør også udvises hos patienter, som er diagnosticeret med eller mistænkes for at have medfødt lang QT-syndrom eller erhvervet QT-forlængelse, eller patienter, som samtidig får behandling med lægemidler, som er kendt for at forlænge QT-intervallet, inducere elektrolytforstyrrelser eller øge tacrolimuseksponeringen (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferative tilstande og maligniteter

Hos patienter, der er blevet behandlet med tacrolimus, er der observeret udvikling af Epstein-Barr-Virus (EBV)-associerede lymfoproliferative tilstande (se pkt. 4.8). En kombination af immunsuppressiver, såsom antilymfocytiske antistoffer (f.eks. basiliximab, daclizumab) administreret samtidig, øger risikoen for EBV-associerede lympfoproliferative 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 tacrolimus. 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 solcreme med høj faktor.

Infektioner, herunder opportunistiske infektioner

Patienter behandlet med immunsuppressiver, herunder Tacrolimus "Stada", 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 de novo-infektion med hepatitis B og C samt hepatitis E, som kan blive kronisk). Disse infektioner er ofte forbundet med en høj total immunosuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, herunder graftafstødning, som lægerne bør overveje i differentialdiagnosticeringen af immunsupprimerede patienter med forringet lever- eller nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Forebyggelse og håndtering bør være i overensstemmelse med passende klinisk vejledning.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

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

Øjensygdomme

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

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

Diagnosen TMA, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), som nogle gange fører til nyresvigt eller et fatalt udfald, bør overvejes hos patienter med 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 læges skøn.

Samtidig administration af tacrolimus med et pattedyrsmål for rapamycin (mTOR) hæmmer (f.eks. sirolimus, everolimus) kan øge risikoen for trombotisk mikroangiopati (herunder hæmolytisk uræmisk syndrom og trombotisk trombocytopen 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. re-transplantation, påvisning af panelreaktive antistoffer PRA).

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

Hjælpestoffer

Tacrolimus "Stada" kapsler indeholder lactose.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller

Glucose-galactosemalabsorption.

Tacrolimus "Stada" indeholder Allura Red AC (E129). Det kan medføre allergiske

reaktioner.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metaboliske interaktioner

Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via CYP3A4 i leveren. Der er også vist gastrointestinal metabolisme via CYP3A4 i den intestinale væg. Samtidig brug af lægemidler eller naturlægemidler, der vides at hæmme eller inducere CYP3A4, kan påvirke tacrolimus metabolisme og derved øge eller nedsætte tacrolimus blodkoncentrationerne. 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 koncentrationen af tacrolimus i blodet 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 eller justere tacrolimusdosis tilsvarende for at vedligeholde 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.

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 samtidig 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 effekter: 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 eller neurotoksiske effekter, skal undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal nyrefunktionen og andre bivirkninger monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov. |
| Stærke CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolid antibiotikaer (f.eks. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), HIV-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen af ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forstærker cobicistat og kinasehæmmerne idelalisib, ceritinib. Stærke interaktioner er også observeret med macrolidantibiotikummet erythromycin. | Kan øge fuldblodsdal­koncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. nefrotoksicitet, neurotoksicitet, QT-forlængelse), hvilket kræver tæt monitorering *[se pkt. 4.4].*  Der kan forekomme hurtige og skarpe stigninger i tacrolimusniveauet, allerede inden for 1-3 dage efter samtidig administration, på trods af øjeblikkelig reduktion af tacrolimusdosis.  Den samlede eksponering for tacrolimus kan stige >5 gange. Når der administreres kombinationer med ritonavir samtidig, kan tacrolimuseksponeringen stige >50 gange. Næsten alle patienter kan have brug for en reduktion i tacrolimusdosis, og midlertidig afbrydelse af behandling med tacrolimus kan også være nødvendig.  Indvirkningen på blodkoncentrationerne af tacrolimus kan vare ved i flere dage efter afslutning af den samtidige administration. | Det anbefales at undgå samtidig anvendelse. Hvis samtidig administration af en stærk CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal det overvejes at springe tacrolimusdosis over på dagen, hvor den stærke CYP3A4-hæmmer initieres. Genoptag tacrolimus den næste dag i nedsat dosis, baseret på blodkoncentrationerne af tacrolimus. Ændringer i både tacrolimusdosis og/eller doseringsfrekvens individualiseres og justeres efter behov på baggrund af tacrolimusdalkoncentrationer, som skal vurderes ved start, monitoreres hyppigt i hele forløbet (begyndende inden for de første dage) og revurderes 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), makrolid 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 (kinesiske) naturlægemidler indeholdende ekstrakt af *Schisandra sphenanthera* | 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 *in vitro*, at de følgende stoffer er potentielle hæmmere af tacrolimus metabolisme: bromcriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidocain, mephenytoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, quinidin, tamoxifen. | 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. |
| Stærke CYP3A4-inducere: rifampicin, phenytoin, carbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan eller perikon *(Hypericum perforatum)* | 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 revurderes ved og efter afslutningen af CYP3A4-induceren. Når brugen af CYP3A4-inducer er afsluttet, kan det være nødvendigt at justere tacrolimusdosis gradvist. Transplantatfunktionen skal monitoreres tæt. |
| Moderate CYP3A4-inducere: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapine; 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 (P-gp 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-dal-koncentrationen i fuldblod, og juster om nødvendigt dosen af tacrolimus [se pkt. 4.2 og 4.4]. |
| Produkter med kendt høj affinitet for plasmaproteiner, f.eks.: NSAID, orale antikoagulantia, orale antidiabetika | Tacrolimus er i høj grad bundet til plasmaproteiner. Mulige interaktioner med andre aktive stoffer med kendt høj affinitet for plasmaproteiner skal tages i betragtning. | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov *[se pkt. 4.2].* |
| Prokinetiske midler: metoclopramid, cimetidin og magnesium-aluminiumhydroxid | Kan øge fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse). | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis reduceres efter behov *[se pkt. 4.2].* Nyrefunktionen skal monitoreres tæt, og der skal monitoreres for QT-forlængelse med EKG og for andre bivirkninger. |
| Vedligeholdelsesdoser af kortikosteroider | Kan reducere 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. |
| Høj dosis af prednisolon eller methylprednisolon | Kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus (stigning eller fald) ved administration til behandling af akut afstødning. | Fuldblodsdalkoncentrationerne 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. | Fuldblodsdalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov for at sikre fortsat virkning og sikkerhed. |

Samtidig administration af tacrolimus med en pattedyrmål for rapamycin (mTOR)-hæmmer (f.eks. sirolimus, everolimus) kan øge risikoen for trombotisk mikroangiopati (inklusive 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 diuretika som amilorid. Tæt monitorering af serumkalium anbefales.

Tacrolimus virkning på metabolismen af andre lægemidler

Tacrolimus er en kendt CYP3A4-hæmmer. Derfor kan samtidig brug af tacrolimus med andre lægemidler, der vides at blive metaboliseret af CYP3A4, påvirke metabolismen af sådanne lægemidler. Halveringstiden for ciclosporin forlænges, når tacrolimus gives samtidig. Endvidere kan der opstå synergistiske/additive nefrotoksiske bivirkninger. Af disse grunde frarådes den kombinerede administration af ciclosporin og tacrolimus, og der skal udvises forsigtighed ved administration af tacrolimus til patienter, der tidligere har fået ciclosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er påvist, at tacrolimus øger blodkoncentrationen af fenytoin.

Da tacrolimus kan reducere clearance af steroidbaserede antikonceptionsmidler og dermed øge hormoneksponeringen, skal der udvises særlig omhu ved valg af antikonceptionsmidler.

Der er begrænset viden om interaktionen mellem tacrolimus og statiner. Kliniske data tyder på, at statiners farmakokinetik stort set er uændret ved samtidig brug af tacrolimus. Data fra dyrestudier har vist, at tacrolimus potentielt kan reducere clearance og øge halveringstiden for 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.

Immunsuppressive lægemidler kan påvirke responset på vaccination, og vaccination under behandling med tacrolimus kan være mindre effektiv. Anvendelse af levende, afsvækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Humane data viser, at tacrolimus passerer placenta. Begrænsede data fra organ­transplanterede patienter viser ingen tegn på øget risiko for ugunstig indflydelse på selve graviditeten og dens forløb ved behandling med tacrolimus sammenlignet med andre immunsuppressive lægemidler. Der er dog rapporteret om tilfælde af spontane aborter. Til dato foreligger der ikke andre relevante epidemiologiske data. Behandling med tacrolimus kan overvejes til gravide kvinder, når der ikke findes andre sikre alternativer, og når de opnåede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret. I tilfælde af eksponering *in utero* anbefales det at overvåge den nyfødte for potentielle bivirkninger af tacrolimus (især påvirkning af nyrerne). Der er risiko for præmatur fødsel (<37 uger) (forekom ved 66 ud af 123 fødsler, dvs. 53,7 %; data har dog vist, at størstedelen af de nyfødte havde normal fødselsvægt for deres gestationelle alder) samt for hyperkaliæmi hos den nyfødte (forekomst hos 8 ud af 111 nyfødte, dvs. 7,2 %), hvilket dog normaliseres spontant. Hos rotter og kaniner forårsagede tacrolimus embryoføtal toksicitet ved doser, som var toksiske for moderen (se pkt. 5.3.).

Amning

Humane data viser, at tacrolimus udskilles i modermælk. Da man ikke kan udelukke skadelige virkninger på fosteret, bør kvinder i behandling med Tacrolimus "Stada" ikke amme.

Fertilitet

Tacrolimus havde en negativ effekt på hanrotters fertilitet i form af, der blev observeret nedsat antal sædceller og nedsat sædmortalitet (se pkt. 5.3.).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

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

**4.8 Bivirkninger**

Det er ofte vanskeligt at fastslå bivirkningsprofilen ved immunsuppressive lægemidler 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, hyperglykæmiske tilstande, diabetes mellitus, hyperkaliæmi, infektioner, hypertension og insomnia.

Hyppigheden af bivirkningerne er defineret som følger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥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 lægemidler, har patienter der får tacrolimus øget risiko for infektioner (virus, bakterier, svampe, protozoer).

Forløbet af eksisterende infektionssygdomme kan forværres. Systemiske såvel som lokale infektioner kan forekomme. Der er rapporteret om tilfælde af CMV-infektion, BK-virus associeret nefropati samt JC-virus associeret progressiv multifokal leukoencephalopati (PML) hos patienter der er behandlet med immunsuppresssorer inklusive tacrolimus.

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

Patienter i immunsuppressiv behandling har øget risiko for at få maligne lidelser. Såvel benigne som maligne neoplasmatiske 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: Ren erytrocyt aplasi, agranulocytose, hæmolytisk anæmi, febril neutropeni

Immunsystemet

Der er observeret allergiske og anafylaktoide reaktioner hos patienter, der får 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: Poserior reversibel encefalopati syndrom (PRES)

Øjne

Almindelig: Øjenlidelser, sløret syn, fotofobi

Ikke almindelig: Katarakt

Sjælden: Blindhed

Ikke kendt: Optisk neuropati

Øre og labyrint

Almindelig: Tinnitus

Ikke almindelig: Hypoacusis

Sjælden: Neurosensorisk døvhed

Meget sjælden: Nedsat hørelse

Hjerte

Almindelig: Iskæmiske koronararteriesygdom, takykardi

Ikke almindelig: Hjertesvigt, ventrikulære arytmier og hjertestop, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, ventrikulær hypertrofi, palpitationer

Sjælden: Perikardial ekssudation

Meget sjælden: Torsades de Pointes

Vaskulære sygdomme

Meget almindelig: Hypertension

Almindelig: Tromboemboliske og iskæmiske tilstande, vaskulært betinget nedsat blodtryk, blødning, perifere kredsløbsforstyrrelser

Ikke almindelig: Dyb venetrombose, shock, infarkt

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Lidelse i lungeparenkymet, dyspnø, pleura-effusion, hoste, pharyngitis, tilstopning og inflammation i næsen

Ikke almindelig: Åndedrætsforstyrrelser, lidelse i luftvejene, astma

Sjælden: Akut respiratory distress syndrome

Mave-tarm-kanalen

Meget almindelig: Diarré, kvalme

Almindelig: Symptomer fra mave-tarm-kanalen, opkastning, mave-tarm-kanal- og abdominal smerter, inflammatoriske lidelser i mave-tarmkanalen, blødning i mave tarmkanalen, ulceration og perforation i mave-tarmkanalen, ascites, ulcerøs stomatitis, obstipation, dyspepsiske symptomer, flatulens, oppustethed, tynd afføring

Ikke almindelig: Akut og kronisk pancreatitis, paralytisk ileus, gastroøsofagal refluks,

nedsat tømning af mavesækken

Sjælden: Pseudocyster i pancreas, subileus

Lever og galdeveje

Almindelig: Galdegangssygdom, skade på leverceller og hepatitis, cholestase og

gulsot

Sjælden: Veneokklusiv leversygdom, trombose i leverarterie

Meget sjælden: Leversvigt

Hud og subkutane væv

Almindelig: Udslæt, pruritus, alopeci, akne, øget svedtendens

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: Led problemer

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, cystisk 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, ulcus, trykken for brystet, tørst

Meget sjælden: Øget fedtvæv

Undersøgelser

Meget almindelig: Unormale leverfunktionstests

Almindelig: Stigning i basisk fosfatase, vægtøgning

Ikke almindelig: Forhøjet amylase, EKG-forandringer, forandringer i hjerterytme og

puls, vægttab, forhøjet blodlactatdehydrogenase

Meget sjælden: Unormalt ekkokardiogram, EKG med QT-forlængelse

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Almindelig: Nedsat funktion af transplantat

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Erfaring med overdosering er begrænset. Der er blevet rapporteret adskillige tilfælde af utilsigtet overdosering med tacrolimus, symptomer har inkluderet 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.

På grund af den høje molekylvægt, den ringe vandopløselighed og den stærke binding til erytrocytter og plasmaprotein forventes tacrolimus ikke at være dialysabelt. Hos enkelte patienter med meget høje plasmakoncentrationer har hæmofiltration eller -defiltration været effektivt til at reducere toksiske koncentrationer. Ved tilfælde af oral overdosering, kan maveskylning og/eller anvendelse af absorberende stoffer (såsom medicinsk kul) være hensigtsmæssige kort efter indtagelsen.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**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 et cytosolprotein (FKBP12), som er ansvarligt for den intracellulære akkumulation af stoffet. FKBP12-tacrolimuskomplekset bindes specifikt og kompetitivt til calcineurin, som det hæmmer, hvilket medfører en calciumafhængig hæmning af T-cellernes signaltransduktionsveje, således at transkriptionen af en række diskrete lymfokingener forhindres.

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

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

Resultater fra kliniske studier udført med tacrolimus depotformulering, der tages én gang dagligt

Lever transplantation

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus i depotformulering og tacrolimus i umiddelbart udløst formulering, 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 tacrolimus depotformulerings­gruppen (N=237) og 29,3 % i tacrolimus umiddelbart udløst gruppen (N=234). Behandlingsforskellen (depotformulering – umiddelbart udløst) var 3,3 % (95 % konfidensinterval [-5,7 %, 12,3 %]). Overlevelsesraten efter 12 måneder var 89,2 % for tacrolimus depotformulering og 90,8 % for tacrolimus umiddelbart udløst; i tacrolimus depotformuleringsgruppen døde 25 patienter (14 kvinder, 11 mænd), og i tacrolimus umiddelbart udløst gruppen døde 24 patienter (5 kvinder, 19 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 85,3 % for depotformulering og 85,6 % for umiddelbart udløst.

Nyretransplantation

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus depotformulering og tacrolimus umiddelbart udløst, 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 tacrolimus depotformulering-gruppen (N=331) og 14,9 % i tacrolimus umiddelbart udløst gruppen (N=336). Behandlingsforskellen (depotformulering og umiddelbart udløst formulering) var 3,8 % (95 % konfidensinterval [-2,1 %, 9,6 %]). Overlevelsesraten efter 12 måneder var 96,9 % for tacrolimus depotformulering og 97,5 % for tacrolimus i umiddelbart udløst formulering; i tacrolimus depotformulering-gruppen døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i tacrolimus umiddelbart udløst formulering-gruppen døde 8 patienter (3 kvinder, 5 mænd).

Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 91,5 % for tacrolimus depotformulering og 92,8 % for tacrolimus umiddelbart udløst formulering.

Virkningen og sikkerheden af tacrolimus umiddelbart udløst formulering, ciclosporin og tacrolimus umiddelbart udløst formulering, 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 tacrolimus depotformuleringsgruppen (N=214), 15,1 % i tacrolimus umiddelbart udløst formulering-gruppen (N=212) og 17,0 % i ciclosporin-gruppen (N=212). Behandlingsforskellen var -3,0 % (tacrolimus depotformulering - ciclosporin) (95,2 % konfidensinterval [-9,9 %, 4,0 %]) for tacrolimus depotformulering vs. ciclosporin og -1,9 % (tacrolimus umiddelbart udløst formulering - ciclosporin (95,2 % konfidensinterval [- 8,9 %, 5,2 %]) for tacrolimus umiddelbart udløst vs. ciclosporin. Overlevelsesraten efter 12 måneder var 98,6 % for tacrolimus depotformulering, 95,7 % for tacrolimus umiddelbart udløst formulering og 97,6 % for ciclosporin; i tacrolimus depotformulering-gruppen døde 3 patienter (alle mænd), i tacrolimus umiddelbart udløst formulering gruppen døde 10 patienter (3 kvinder, 7 mænd), og i ciclosporin-gruppen døde 6 patienter (3 kvinder, 3 mænd). Transplantatoverlevelsen efter 12 måneder var 96,7 % for tacrolimus depotformulering, 92,9 % for tacrolimus umiddelbart udløst formulering og 95,7 % for ciclosporin.

Klinisk virkning og sikkerhed for tacrolimus umiddelbart udløste kapsler administreret to gange daglig primær organtransplantation

I prospektive undersøgelser blev oral umiddelbart udløst formulering af tacrolimus undersøgt som primær immunsuppressivum hos omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 tarmtransplanterede patienter. Samlet set svarer sikkerhedsprofilen af oral umiddelbart udløst formulering af tacrolimus i disse publicerede undersøgelser til, hvad der blev rapporteret fra store undersøgelser, hvor umiddelbart udløst tacrolimus blev benyttet til primær behandling efter lever-, nyre- og hjertetransplantationer. Effektresultaterne af de største undersøgelser af hver indikation er opsummeret nedenfor.

*Lungetransplantation*

Interim analysen af en nyligt afsluttet multicenterundersøgelse med oral tacrolimus umiddelbart udløst formulering 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 - 0,03 mg/kg/dag og oral tacrolimus blev 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 patientoverlevelsesraten var 80,8 % i tacrolimus-gruppen og 83 % i ciclosporin-gruppen.

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

I yderligere en undersøgelse i to centre blev 26 patienter randomiseret til tacrolimus versus 24 patienter til ciclosporin. Tacrolimus startede som kontinuerlig intravenøs infusion med en dosis på 0,05 mg/kg/dag og oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,1- 0,3 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 12-15 ng/ml. 1-års overlevelsesraterne lå på 73,1 % i tacrolimus-gruppen versus 79,2 % i ciclosporin-gruppen. Fraværet af akut afstødning var højere i tacrolimus-gruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og 1 år efter lungetransplantationen (50 % versus 33,3 %). De tre undersøgelser viser de samme overlevelsesrater. Incidensen af akut afstødning var numerisk lavere med tacrolimus i alle tre undersøgelser, og en af undersøgelserne rapporterede signifikant lavere incidens af oblitererende bronchiolitis-syndrom med tacrolimus.

*Pancreastransplantation*

En multicenterundersøgelse med oral tacrolimus umiddelbart udløst formulering, hvori der indgik 205 patienter, der gennemgik simultan pancreas-nyretransplantation, blev randomiseret til tacrolimus- (n=103) eller til ciclosporin-behandling (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 begge grupper. I alt skiftede 34 patienter behandling fra ciclosporin til tacrolimus, mens kun 6 tacrolimus-patienter havde behov for alternativ behandling.

*Tarmtransplantation*

Publicerede kliniske resultater fra et enkelt center om brug af oral tacrolimus umiddelbart udløst formulering som primær behandling efter tarmtransplantationer viste, at overlevelsesraten hos 155 patienter (65 udelukkende tarm, 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 over tid bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation: teknik til tidlig diagnose af Epstein-Bar (EBV) og CMV-infektioner, knoglemarvsforøgelse, supplerende 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 påvist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarm-kanalen. Tilgængeligt tacrolimus absorberes som regel hurtigt. Tacrolimus "Stada" er en formulering med forlænget frigivelse af tacrolimus, hvilket medfører en forlænget oral absorptionsprofil med en gennemsnitstid til maksimal blodkoncentration (Cmax) på ca. 2 timer (tmax).

Absorptionen er variabel og den orale gennemsnitlige biotilgængelighed af tacrolimus (undersøgt vha. tacrolimus umiddelbart udløst formuleringen) ligger mellem 20 % - 25 % (individuelt hos voksne 6 % - 43 %). Den orale biotilgængelighed af tacrolimus depotformulering var reduceret, hvis det blev indgivet efter et måltid. Både hastighed og absorptionsmængden af tacrolimus depotformulering blev reduceret når det blev administrerede sammen med mad.

Galdeflow påvirker ikke absorptionen af tacrolimus, og derfor kan behandling med Tacrolimus "Stada" påbegyndes oralt.

Der er god korrelation mellem AUC og fuldblodskoncentrationerne ved steady statefor tacrolimus depotformulering. Måling af koncentrationer i fuldblod giver derfor et godt skøn over den systemiske eksponering.

Fordeling

Hos mennesker kan tacrolimus farmakokinetik efter intravenøs infusion bedst beskrives som bifasisk. I det systemiske kredsløb bindes tacrolimus stærkt til erytrocytter, hvilket medfører et fordelingsforhold på ca. 20:1 i fuldblods/plasmakoncentrationer. I plasma bindes tacrolimus stærkt (>98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsagelig til serumalbumin og α-1-syreglykoprotein.

Tacrolimus er ekstensivt fordelt i kroppen. Baseret på plasmakoncentrationerne er fordelingsvolumenet ved steady state ca. 1300 l (hos raske forsøgspersoner). 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 cytochrom P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus metaboliseres også i betydeligt omfang i tarmvæggen. Der er identificeret adskillige metabolitter. Kun én af disse har vist sig at have immunsuppressiv aktivitet *in vitro*, der ligner tacrolimus. De andre metabolitter har kun svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemiske cirkulation findes der kun lave koncentrationer af en enkelt af de inaktive metabolitter. Derfor bidrager metabolitter ikke til tacrolimus farmakologiske aktivitet.

Elimination

Tacrolimus er et stof med lav clearance. Hos raske forsøgspersoner var den gennemsnitlige totale kropsclearance, estimeret ud fra fuldblodskoncentrationerne, 2,25 l/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede patienter er der observeret værdier på hhv. 4,1 l/time, 6,7 l/time og 3,9 l/time. Den øgede clearance, der observeres efter transplantation, anses for at skyldes faktorer såsom lave hæmatokrit- og proteinniveauer, som medfører en øget ubunden fraktion af tacrolimus, eller kortikosteroidinduceret øget metabolisme.

Tacrolimus har en lang og variabel halveringstid. Hos raske forsøgspersoner er den gennemsnitlige halveringstid i fuldblod ca. 43 timer.

Efter intravenøs og oral administration af 14C-mærket tacrolimus blev størstedelen af radioaktiviteten elimineret i fæces. Ca. 2 % af radioaktiviteten blev elimineret i urinen. Mindre end 1 % af uomdannet tacrolimus blev fundet i urin og fæces, hvilket indikerer, at tacrolimus bliver næsten fuldstændigt metaboliseret inden elimination. Den primære eliminationsvej er via galden.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Nyrer og pancreas var de primære organer, der blev påvirket i toksicitetsundersøgelser på rotter og bavianer. Hos rotter forårsagede tacrolimus toksiske virkninger på nervesystemet og øjne. Der sås reversible kardiotoksiske effekter hos kaniner efter intravenøs administration af tacrolimus. Når tacrolimus administreres intravenøst som hurtig infusion/bolusinjektion ved en dosis på 0,1 til 1,0 mg/kg er der hos nogle dyrearter observeret QTc-forlængelse. Peak-blodkoncentrationer opnået med disse doser var over 150 ng/ml, hvilket er mere end 6 gange højere end gennemsnitlige peak-koncentrationer observeret med tacrolimus depotformulering i forbindelse med klinisk transplantation.

Embryoføtal toksicitet blev observeret 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.

Hos rotter havde tracrolimus en negativ virkning på hannernes fertilitet i form af et nedsat antal sædceller og nedsat sædmotilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Ethylcellulose (Type 9-11 mPa.s)

Butylhydroxytoluen

Hypromellose (Type 4000 mPa.s)

Lactosemonohydrat

Magnesiumsterat

Kapselskal

Gelatine (gelling grade)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Trykfarve:

Shellac

Allura Red AC (E129)

Propylenglycol (E1520)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

Efter åbning af alufolieemballage: 12 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Transparent PVC/PE/PVDC-aluminiumsfolie-blister indpakket i aluminium PE-poser med indlejret tørremiddel i filmlaget.

Tacrolimus "Stada" 0,5 mg hårde depotkapsler

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

Tacrolimus "Stada" 1 mg hårde depotkapsler

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

Tacrolimus "Stada" 3 mg hårde depotkapsler

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

Tacrolimus "Stada" 5 mg hårde depotkapsler

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 66238

1 mg: 66239

3 mg: 66240

5 mg: 66241

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. januar 2024