

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Modigraf 0,2 mg granulat til oral suspension

Modigraf 1 mg granulat til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Modigraf 0,2 mg granulat til oral suspension

Hvert brev indeholder 0,2 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hvert brev indeholder 94,7 mg lactose (som monohydrat).

Modigraf 1 mg granulat til oral suspension

Hvert brev indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Hvert brev indeholder 473 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension.

Hvidt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Profylakse af transplantatafstødning hos voksne og pædiatriske nyre-, lever- eller hjertetransplanterede patienter (allograft transplantation).

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

4.2 Dosering og administration

Kun læger med erfaring i immunsuppressiv behandling og behandling af organtransplanterede patienter bør ordinere dette lægemiddel og initiere ændringer i den immunsuppressive behandling. Modigraf er en granulatformulering af tacrolimus, som skal tages to gange dagligt. Behandling med Modigraf kræver omhyggelig monitorering af velkvalificeret og specielt uddannet personale.

Dosering

De anbefalede begyndelsesdoser angivet nedenfor er kun vejledende. Modigraf administreres rutinemæssigt sammen med andre immunsuppressive stoffer i den initiale, post-operative periode. Dosis kan variere afhængig af det valgte immunsuppressive regime. Doseringen af Modigraf 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.

For at sikre en fyldestgørende eksponering i begyndelsen af den post-transplanterede periode anbefales det at overvåge tacrolimus' dalværdier omhyggeligt og hyppigt de første 2 uger efter transplantationen. Da tacrolimus er et stof med lav clearance, kan det tage flere dage, inden *steady state* opnås efter justering af Modigraf-dosis (se nedenfor under "Terapeutisk lægemiddelovervågning" og pkt. 5.2).

Modigraf bør ikke substitueres med depotkapsler (Advagraf), da klinisk relevant forskel i biotilgængelighed mellem de to lægemiddelformer ikke kan udelukkes. Generelt er utilsigtet, uforsætlig eller uovervåget substitution af umiddelbart udløste- eller depotformuleringer af tacrolimus 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 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.

Profylakse mod nyretransplantatafstødning

Voksne

Oral behandling med Modigraf bør påbegyndes med 0,20 – 0,30 mg/kg/dag administreret som 2 separate doser (f.eks. morgen og aften). Administrationen bør indledes inden for 24 timer efter afslutningen af indgrebet.

Hvis dosis, som resultat af patientens kliniske tilstand, ikke kan administreres oralt, bør intravenøs terapi med 0,05 – 0,10 mg/kg/dag (med Prograf 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) opstartes som en kontinuert infusion over 24 timer.

Pædiatrisk population

En begyndelsesdosis på 0,30 mg/kg/dag bør administreres i 2 separate doser (f.eks. morgen og aften). Hvis patientens kliniske tilstand hindrer oral dosering, bør en intravenøs begyndelsesdosis med 0,075 - 0,100 mg/kg/dag (med Prograf 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) administreres som en kontinuert infusion over 24 timer.

Dosisjusteringer hos voksne og pædiatriske patienter i perioden efter transplantationen

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

Profylakse mod levertransplantatafstødning

Voksne

Oral behandling med Modigraf bør påbegyndes med 0,10 – 0,20 mg/kg/dag administreret som 2 separate doser (f.eks. morgen og aften). Administrationen bør indledes inden for 12 timer efter afslutningen af indgrebet.

Hvis dosis, som resultat af patientens kliniske tilstand, ikke kan administreres oralt, bør intravenøs terapi med 0,01 – 0,05 mg/kg/dag (med Prograf 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) opstartes som en kontinuert 24-timers infusion.

Pædiatrisk population

En begyndelsesdosis på 0,30 mg/kg/dag bør administreres i 2 separate doser (f.eks. morgen og aften). Hvis patientens kliniske tilstand hindrer oral dosering, bør en intravenøs begyndelsesdosis med 0,05 mg/kg/dag (med Prograf 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) administreres som en kontinuert 24-timers infusion.

Dosisjusteringer hos voksne og pædiatriske patienter i perioden efter transplantationen

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

Profylakse mod hjertetransplantatafstødning

Voksne

Modigraf kan anvendes med antistofinduktion (hvilket muliggør forsinket start af Modigrafbehandling) eller alternativt hos klinisk stabile patienter uden antistofinduktion.

Efter antistofinduktion bør oral Modigrafbehandling begynde med en dosis på 0,075 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (f.eks. morgen og aften). Administrationen bør begynde inden 5 dage efter operationen og så snart patienten er stabil. Hvis patientens kliniske tilstand hindrer oral dosering, bør en intravenøs begyndelsesdosis med 0,01 - 0,02 mg/kg/dag (med Prograf 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) administreres som en kontinuert 24-timers infusion.

En alternativ strategi er publiceret hvor oral tacrolimus blev givet inden for 12 timer efter transplantationen. Denne fremgangsmåde blev anvendt til patienter uden organsvigt (f.eks. nyrsvigt). I dette tilfælde gives en initial oral tacrolimusdosis på 2 - 4 mg/dag sammen med mycophenolatmofetil og kortikosteroider eller sammen med sirolimus og kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Tacrolimus er benyttet med og uden antistofinduktion til hjertetransplanterede børn.

Hvis tacrolimusbehandling er initieret intravenøst hos patienter uden antistofinduktion er den anbefalede startdosis 0,03 - 0,05 mg/kg/dag (med Prograf 5 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning) som en kontinuert 24-timers infusion, idet man forsøger at opnå tacrolimusfuldblodskoncentrationer på 15 - 25 nanogram/ml. Patienten skal overgå til oral behandling, så snart tilstanden tillader det. Den første orale dosis bør være 0,30 mg/kg/dag med start 8 - 12 timer efter afslutning af den intravenøse behandling.

Hvis Modigrafbehandling er initieret oralt efter antistofinduktion, er den anbefalede dosis 0,10 - 0,30 mg/kg/dag administreret som 2 separate doser (f.eks. morgen og aften).

Dosisjusteringer hos voksne og pædiatriske patienter i perioden efter transplantationen

Tacrolimusdosis reduceres sædvanligvis i løbet af perioden efter transplantationen. Bedring af patientens tilstand kan medføre ændret farmakokinetik for tacrolimus og nødvendiggøre yderligere dosisjusteringer.

Skift mellem tacrolimusformuleringerne Modigraf og Prograf

Hos raske personer var den systemiske eksponering for tacrolimus (AUC) cirka 18 % højere for Modigraf end den tilsvarende for Prografkapsler, når der blev administreret som enkeltdosis. Der er ikke sikkerhedsdata tilgængelig for brug af Modigrafgranulat efter midlertidigt skift fra Prograf eller Advagraf hos kritisk syge patienter.

Stabile transplanterede patienter på vedligeholdelsesdosis med Modigrafgranulat som skal konverteres til Prografkapsler, bør konverteres på en 1:1 mg:mg total daglig basisdosis. Hvis samme dosis ikke er mulig, bør dosis for Prograf rundes op til den nærmeste mulige mængde, hvor den høje dosis gives om morgenen og den lave dosis om aftenen.

Tilsvarende skal den totale daglige Modigrafdosis helst være den samme som den totale daglige Prografdosis ved skift af patienter fra Prografkapsler til Modigrafgranulat. Hvis skift på basis af samme mængde ikke er muligt, bør den totale daglige Modigrafdosis rundes ned til nærmeste totale daglige dosis som er muligt med breve à 0,2 mg og 1 mg.

Den totale daglige dosis Modigrafgranulat bør administreres som 2 lige store doser. Hvis det ikke er muligt med 2 lige store doser, bør den højeste dosis administreres om morgenen og den laveste dosis om aftenen. Modigrafbreve må ikke deles.

Eksempel: Total daglig dosis for Prografkapsler givet som 1 mg om morgenen og 0,5 mg om aftenen. Giv da en total daglig dosis Modigraf på 1,4 mg opdelt som 0,8 mg om morgenen og 0,6 mg om aftenen.

Dalværdierne for tacrolimus bør måles før skiftet og inden for en uge efter skiftet. 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 (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 tacrolimusterapi. I tilfælde af forhøjede ciclosporinblodkoncentrationer 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 ciclosporins clearance kan være påvirket.

Afstødningssbehandling

Øgede tacrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling 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 Modigraf.

Afstødningssbehandling efter nyre- eller levertransplantation – voksne og pædiatriske patienter

Ved skift fra andre immunsuppressive midler til Modigraf to gange daglig, bør behandlingen påbegyndes med den anbefalede orale startdosis for primær immunsuppression.

Afstødningssbehandling efter hjertetransplantationsterapi – voksne og pædiatriske patienter

Til voksne patienter, som er blevet overført til Modigraf, bør den initiale orale dosis på 0,15 mg/kg/dag administreres som 2 separate doser (f.eks. morgen og aften).

Til pædiatriske patienter, som er blevet overført til Modigraf, bør den initiale orale dosis på 0,20 - 0,30 mg/kg/dag administreres som 2 separate doser (f.eks. morgen og aften).

Afstødningssbehandling efter andre allotransplantater

Dosisanbefalingerne for lunge-, pancreas- og intestinaltransplantation er baseret på begrænsede prospektive kliniske data med Prografformuleringen. Prograf er 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 oral 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_{12}) og systematisk eksponering (AUC_{0-12}) er sammenligneligt for de 2 formuleringer Modigrafgranulat og Prografkapsler.

Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør måles i den post-operative fase og bør bestemmes ca. 12 timer efter dosering med Modigrafgranulat, umiddelbart før næste dosering. Det anbefales at overvåge koncentrations-dalniveauerne hyppigt de 2 første uger efter transplantation og at følge op med periodisk overvågning under vedligeholdelsesbehandlingen. Dalværdierne for tacrolimus-koncentrationerne i blodet bør overvåges mindst to gange ugentlig under den tidlige post-operative fase og derefter periodisk under vedligeholdelsesbehandlingen. Dalværdierne for tacrolimuskoncentrationer i blod bør også monitoreres nøje i følgende tilfælde: ved kliniske tegn på toksicitet eller akut afstødning, efter skift fra Prografkapsler til Modigrafgranulat, 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 justering af dosisregimet for Modigraf, før den ønskede *steady state* er opnået (se pkt. 5.2).

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

Specielle patientgrupper

Nedsat leverfunktion

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med kraftigt nedsat leverfunktion for at holde bloddalkoncentrationerne 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, kræves en højere dosis af tacrolimus til sorte patienter for at opretholde samme dalniveau.

Køn

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

Ældre personer

Det er på nuværende tidspunkt ikke påvist, at doseringen skal justeres hos ældre personer.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter kræver generelt doser som er 1½ - 2 gange højere end voksendoser for at opretholde samme niveau.

Administration

Tacrolimusterapi påbegyndes som regel oralt. Om nødvendigt, kan dosering med tacrolimus påbegyndes ved at administrere Modigrafgranulat suspenderet i vand, via nasogastrisk sonde.

Det anbefales, at den daglige orale dosis af Modigraf administreres som 2 separate doser (f.eks. morgen og aften).

Modigrafgranulat bør sædvanligvis 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).

Den nødvendige dosis beregnes ud fra patientens vægt ved at bruge det mindste mulige antal breve. Der bør anvendes 2 ml vand (stuetemperatur) per 1 mg tacrolimus til at lave en suspension (maksimalt 50 ml, afhængig af legemsvægt) i en kop. Materialer som indeholder polyvinylchlorid (PVC) bør ikke anvendes (se pkt. 6.2). Granulatet hældes i vandet og omrøres. Det kan ikke anbefales at anvende væske eller utensilier til at tømme brevene med. Suspensionen kan suges op gennem en sprøjte, eller patienten kan drikke det direkte. Derefter skylles koppen en gang med den samme mængde vand, som patienten efterfølgende drikker. Suspensionen bør administreres umiddelbart efter fremstillingen.

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

Der er ingen tilgængelige sikkerhedsdata for brug af Modigrafgranulat efter midlertidigt skift fra Prograf eller Advagraf hos kritisk syge patienter.

Modigraf bør ikke substitueres med Advagraf, da klinisk relevant forskel i biotilgængelighed mellem de to lægemiddelformer ikke kan udelukkes. Medicineringsfejl, herunder utilsigtet, uforsættelig 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 undereksponeering for tacrolimus. Patienter bør fastholdes på én lægemiddelform af tacrolimus med det tilsvarende daglige dosisregime; ændringer i lægemiddelformer eller regime bør kun ske under nøje supervision fra en transplantationsspecialist (se pkt. 4.2 og 4.8).

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

Stoffer med interaktionspotentiale

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

CYP3A4-hæmmere

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

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

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

CYP3A4-induktorer

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

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

P-glykoprotein

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af tacrolimus med lægemidler, der hæmmer P-glykoprotein, da dette kan medføre en stigning i indholdet af tacrolimus. Indholdet af tacrolimus i

fuldblod og patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at justere dosen af tacrolimus (se pkt. 4.5).

Naturlægemidler

Naturmedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), eller anden naturmedicin bør undgås ved behandling med Modigraf 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 toksicitet af tacrolimus (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, svækkede 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 i enkelte tilfælde. De fleste tilfælde har været reversible og er forekommet ved tacrolimusbloddalkoncentrationer, der er langt højere end den anbefalede maksimale koncentration. Andre faktorer, der kan øge risikoen for disse kliniske tilstande, er allerede eksisterende hjertelidelse, behandling med kortikosteroider, hypertension, nedsat nyre- eller leverfunktion, infektion, væskeretention og ødem. Derfor skal patienter i risikogruppen, især små børn 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 Modigraf 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-BarrVirus (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 Modigraf. 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 Modigraf, 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) and trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP))

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

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

Pure Red Cell Aplasia

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

Særlige befolkningsgrupper

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

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

Hjælpstoffer

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption, da Modigrafgranulat indeholder lactose. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, 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 hæmmer eller inducerer CYP3A4, kan påvirke tacrolimus' metabolisme og derved nedsætte eller øge tacrolimusblodkoncentrationerne. Ligeledes kan seponering af sådanne lægemidler eller naturlægemidler påvirke metaboliseringshastigheden for tacrolimus og dermed blodkoncentrationen af tacrolimus.

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

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

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

Lægemidler med indvirkning på tacrolimus

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Grapefrugt eller grapefrugtjuice	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen for alvorlige bivirkninger (f.eks. neurotoksicitet, QT-forlængelse) [se pkt. 4.4].	Undgå grapefrugt eller grapefrugtjuice

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Ciclosporin	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus. Derudover kan der forekomme synergistisk/additiv nefrotoksicitet.	Samtidig anvendelse af ciclosporin og tacrolimus skal undgås [se pkt. 4.4].
Produkter med kendt nefrotoksisk eller neurotoksisk effekt: aminoglycosider, gyrase-hæmmere, vancomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID, ganciclovir, aciclovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kan forstærke den nefrotoksiske eller neurotoksiske effekt af tacrolimus.	Samtidig anvendelse af tacrolimus og lægemidler, der vides at have nefrotoksiske effekter, skal undgås. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, skal nyrefunktionen og andre bivirkninger monitoreres og tacrolimusdosis justeres efter behov.
Stærke CYP3A4-hæmmere: svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), makrolider (antibiotika) (f.eks. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin), hiv-protease-hæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-protease-hæmmere (f.eks. telaprevir, boceprevir og kombinationen af ombitasvir og paritaprevir sammen med ritonavir, når det anvendes med og uden dasabuvir), nefazodon, den farmakokinetiske forstærker cobicistat og kinasehæmmerne idelalisib, ceritinib. Stærke interaktioner er også observeret med macrolidantibiotikummet erythromycin.	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne 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 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:	Kan øge fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus og øge risikoen	Fuldblodsalkoncentrationerne af tacrolimus skal monitoreres hyppigt med start inden for de

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

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

Klassificering eller navn for lægemiddel/aktivt stof	Effekt af lægemiddelinteraktion	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	relateret til clearance af HCV-virus. 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.	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 (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 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 phenytoin.

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

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

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

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

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

Tacrolimus medfører embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser som var toksiske for moderen (se pkt. 5.3). Tacrolimus påvirkede fertiliteten hos hanrotter (se pkt. 5.3).

Amning

Humane data viser, at tacrolimus udskilles i modermælk. Da man ikke kan udelukke skadelige virkninger på den nyfødte, bør kvinder i behandling med tacrolimus 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 undersøgelser af tacrolimus' (Modigraf) virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Det er ofte vanskeligt at fastslå bivirkningsprofilen ved immunsuppressiv behandling på grund af den underliggende lidelse og samtidig brug af flere andre lægemidler.

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

Liste over bivirkninger

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 Modigraf.

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

Patienter i immunsuppressiv behandling har en øget risiko for at få maligne lidelser. Benigne og maligne neoplasmer 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 analyseresultater 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

Psykkiske forstyrrelser

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

Nervesystemet

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

Øjne

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

Øre og labyrint

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

Hjerte

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

Lever og galdeveje

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

Hud og subkutane væv

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

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	artralgi, 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 (kortvarigt balancetab), sår, trykken for brystet, tørst
Meget sjælden:	øget fedtvæv

Undersøgelser

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

Traumer, forgiftning og behandlingskomplikationer

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Der er rapporteret flere tilfælde af utilsigtet overdosering med tacrolimus; symptomerne inkluderer tremor, hovedpine, kvalme og opkastninger, infektioner, urticaria, letargi og forhøjet blodurinstof, serumkreatininkoncentrationer og alanin-aminotransferase niveauer.

Der findes ingen specifik antidot til behandling med tacrolimus. I tilfælde af overdosering skal der udføres generelle understøttende foranstaltninger og symptomatisk behandling.

Baseret på dens høje molekylvægt, ringe vandopløselighed og stærke erythrocyt- og plasmaproteinbinding, vil tacrolimus ikke være dialysabelt. Hos nogle få patienter med meget høje plasmakoncentrationer har man effektivt kunnet reducere de toksiske koncentrationer med hæmofiltration eller hæmodiafiltration. Ved oral overdosering kan maveskylning og/eller indgift af adsorberende stoffer (såsom medicinsk kul) være nyttigt kort tid efter indtagelse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

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 lymfokine gener 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 ekspresion af interleukin-2 receptoren.

Klinisk virkning og sikkerhed for tacrolimus administreret to gange dagligt ved anden primær organtransplantation

I publicerede, prospektive undersøgelser blev oral tacrolimus (givet som Prograf-kapsler) undersøgt som primært immunsuppressivum hos omkring 175 lungetransplanterede patienter, 475 pancreastransplanterede patienter og 630 intestinaltransplanterede patienter. Oral tacrolimus-tolerance i disse publicerede undersøgelser svarer til, hvad der blev rapporteret fra store undersøgelser, hvor tacrolimus blev benyttet til primær behandling efter lever-, nyre- og hjertetransplantationer. Virkningsresultaterne for de største undersøgelser af hver indikation er opsummeret nedenfor.

Lungetransplantation

Interimanalysen af en nyligt afsluttet multicenterundersøgelse 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. 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 obliteranssyndromet (2,86 % versus 8,57 %). Overlevelsesraten efter 1-år for patienter var 80,8 % i tacrolimusgruppen og 83 % i ciclosporingruppen.

En anden randomiseret undersøgelse omfattede 66 patienter behandlet med tacrolimus og 67 patienter behandlet med ciclosporin. Tacrolimusbehandling begyndte som kontinuerlig intravenøs infusion med doser på 0,025 mg/kg/dag, og oral tacrolimus blev administreret i doser på 0,15 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at nå dalkoncentrationer på 10-20 nanogram/ml. 1-års patientoverlevelsesraten 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) i forhold til (1,09 episoder) i ciclosporingruppen. Obliterativ bronchiolitis blev observeret 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 ($n=2$) ($p=0,02$).

I yderligere en undersøgelse i 2 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 nanogram/ml. 1-års overlevelsesraterne lå på 73,1 % i tacrolimusgruppen versus 79,2 % i ciclosporingruppen. Fraværet af akut afstødning var højere i tacrolimusgruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og 1 år efter lungetransplantation (50 % versus 33,3 %).

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

Pancreastransplantation

En multicenterundersøgelse hvori der indgik 205 patienter, der gennemgik simultan pancreas-nyretransplantation blev randomiseret til tacrolimus- ($n=103$) eller ciclosporinbehandling ($n=102$). Den initiale orale per protokoldosis af tacrolimus var 0,2 mg/kg/dag med følgende dosisjustering for at opnå dalkoncentrationer på 8 - 15 nanogram/ml på 5. dagen og 5 - 10 nanogram/ml efter 6. måned. Overlevelse ved pancreastransplantater var efter 1 år signifikant bedre med tacrolimus end med ciclosporin: 91,3 % versus 74,5 % ($p < 0,0005$), mens overlevelsen ved 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 tacrolimus som primær behandling efter intestinale transplantationer viste, at overlevelsesraten hos 155 patienter (65 intestinal alene, 75 lever og tarm samt 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. Teknologisk innovation har bidraget til at forbedre resultaterne ved denne indikation. For eksempel findes i dag teknikker til tidlig diagnose af Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infektioner, knoglemarvsforøgelse, samtidig brug af interleukin-2 antagonist daclizumab, lavere initiale doser af tacrolimus med dalkoncentrationer på 10 - 15 nanogram/ml og senest bestråling af allotransplantat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Det er påvist, at tacrolimus kan absorberes i hele mave-tarmkanalen hos mennesker. Tilgængeligt tacrolimus absorberes almindeligvis hurtigt.

Modigrafgranulat er en lægemiddelform med umiddelbar frigivelse af tacrolimus, som tages to gange dagligt. Efter oral administration af Modigrafgranulat opnås den maksimale blodkoncentration for tacrolimus gennemsnitligt efter ca. 2-2,5 timer.

Absorptionen af tacrolimus er variabel. Resultater af enkelt dosisbioækvivalensstudier hos voksne raske personer viste at Modigrafgranulat gennemsnitligt var 20 % mere biotilgængeligt end Prografkapsler. Den orale gennemsnitlige biotilgængelighed af tacrolimus (undersøgt vha. Prografkapsler) ligger mellem 20-25 % (individuel hos voksne 6-43 %, hos pædiatriske nyretransplanterede patienter 3-77 %). Den orale biotilgængelighed af tacrolimus blev reduceret, hvis det blev indgivet efter et måltid.

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

Hos nogle patienter bliver tacrolimus absorberet kontinuert over en lang periode, hvilket giver en relativt flad absorptionsprofil.

Både mængden af og hastigheden hvormed tacrolimus absorberes er størst i fastende tilstand.

Fødeindtag nedsætter både hastighed og absorberet mængde tacrolimus. Effekten er størst efter et meget fedtholdigt måltid, hvorimod effekten er mindre udtalt efter et kulhydratrigt måltid.

Hos stabile levertransplanterede patienter reduceres den orale biotilgængelighed, når Prograf administreres efter et måltid med moderat fedtindhold (34 % af kalorierne). Der er desuden et fald i AUC (27 %) og i C_{max} (50 %) og en øgning af t_{max} (173 %) i fuldblod.

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

Der er god korrelation mellem AUC og dalværdierne i fuldblod ved *steady state* for Modigraf. 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 bindes kraftigt til erythrocytterne, således at fuldblod/plasmakvotienten er ca. 20:1. I plasma er tacrolimus stærkt bundet (>98,8 %) til plasmaproteiner, hovedsagelig til serumalbumin og surt alfa-1-glykoprotein.

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

Biotransformation

Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, primært af cytokrom P450-3A4 (CYP-3A4) 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 kropsclearance beregnet ud fra koncentrationer i fuldblod 2,25 l/time. Hos voksne lever-, nyre- og hjertetransplanterede patienter 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 kortikosteroidinduceret øget metabolisme, betragtes som hovedårsagerne til den højere clearance, man finder hos transplanterede patienter.

Halveringstiden for tacrolimus er lang og varierer. Hos raske forsøgspersoner var middelværdien for halveringstiden i fuldblod ca. 43 timer. Hos levertransplanterede voksne og børn var værdien henholdsvis 11,7 timer og 12,4 timer og hos voksne nyretransplanterede fandt man en værdi på 15,6 timer. Øget clearance medfører kortere halveringstid hos transplanterede patienter.

Efter oral og 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.

Pædiatriske data

Hos pædiatriske levertransplanterede patienter er den gennemsnitlige orale biotilgængelighed for tacrolimus (undersøgt med Modigrafgranulat) 26 % ± 23 % (individuel interval hos pædiatriske levertransplanterede patienter 4-80 %). Data for oral biotilgængelighed for Modigraf til andre indikationer er ikke tilgængelig.

Efter oral administration (0,30 mg/kg/dag) til pædiatriske leverpatienter blev *steady state* koncentrationerne for tacrolimus opnået inden for 3 dage hos størstedelen af patienterne.

Hos pædiatriske lever- og nyretransplanterede patienter er værdier på henholdsvis 2,3 ± 1,2 ml/min/kg og 2,1 ± 0,6 ml/min/kg observeret. Kraftigt varierende aldersafhængig total clearance og halveringstid blev observeret i begrænsede kliniske undersøgelser, særligt i den tidlige barndom.

Halveringstiden hos pædiatriske transplanterede patienter er gennemsnitligt ca. 12 timer.

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 øjnene. Der blev observeret reversible kardiotoxiske virkninger hos kaniner som følge af 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 nanogram/ml, hvilket er mere end 6 gange højere end gennemsnitlige peak-koncentrationer observeret med Modigraf i forbindelse med 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 nedsat ved toksiske doser, og der sås lavere fødselsvægt, levedygtighed og vækst hos afkommet.

I rotter havde tacrolimus en negativ effekt på hannernes fertilitet i form af spermtal og motilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Hyromellose (E464)
Croscarmellosennatrium (E468).

6.2 Uforlideligheder

Tacrolimus er ikke forlidelig med PVC (polyvinylchlorid)-plastik. Udstyr, som anvendes til at fremstille og administrere suspensionen, f.eks. drikkekar, kopper eller slanger, må ikke indeholde PVC.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Suspensionen bør administreres umiddelbart efter fremstillingen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brevene består af lag af polyethylenterephthalat (PET), aluminium (A1) og polyethylen (PE).

Pakningsstørrelse: Æske indeholdende 50 breve.

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)

Modigraf 0,2 mg granulat til oral suspension
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulat til oral suspension
EU/1/09/523/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. maj 2009
Dato for seneste fornyelse: 17. februar 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

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

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

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, 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. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Modigraf 0,2 mg granulat til oral suspension
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 0,2 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 breve indeholdende granulat til oral suspension.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Opslæm granulatet i vand.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:
Suspensionen bør administreres umiddelbart efter fremstillingen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**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/1/09/523/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

modigraf 0,2 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 SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREVFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Modigraf 0,2 mg granulat til oral suspension
tacrolimus
oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Modigraf 1 mg granulat til oral suspension
tacrolimus

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 breve indeholdende granulat til oral suspension.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Opslæm granulatet i vand.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Suspensionen bør administreres umiddelbart efter fremstillingen.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**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/1/09/523/002

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

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

modigraf 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 SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREVFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Modigraf 1 mg granulat til oral suspension
tacrolimus
oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

Astellas Pharma Europe B.V.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Modigraf 0,2 mg, granulat til oral suspension

Modigraf 1 mg, granulat til oral suspension

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 Modigraf 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 Modigraf
3. Sådan skal De tage Modigraf
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

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

Modigraf anvendes til voksne og børn.

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

Tag ikke Modigraf

- hvis De er allergisk over for tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis De er allergisk over for sirolimus (et andet lægemiddelstof, som bruges til at forebygge afstødning af det transplanterede organ) eller over for makrolidantibiotika (f.eks. erythromycin, clarithromycin, josamycin).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Modigraf

- 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 Modigraf, som De har brug for. Spørg lægen, før De tager nogen naturlægemidler eller urtemedicin, hvis De er i tvivl.

Deres læge er måske nødt til at justere Deres Modigraf dosis.

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 Modigraf dosis.

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

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.

Brug af andre lægemidler sammen med Modigraf

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

Modigraf må ikke tages sammen med ciclosporin (et andet lægemiddel, der anvendes til at undgå afstødning af et 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 anden medicin, der kan øge eller reducere blodkoncentrationen af tacrolimus.

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

Nogle patienter har oplevet forhøjede blodkoncentrationer af tacrolimus, mens de har taget anden medicin.

Dette kan medføre alvorlige bivirkninger, såsom problemer med nyrerne, problemer med nervesystemet og forstyrrelser i hjerterytmen (se punkt 4).

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

- svampemidler og antibiotika, især såkaldte makrolidantibiotika 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), boostermedicinen 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
- medicin til forebyggelse og behandling af mavesår og spiserørskatar (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika, der anvendes til behandling af kvalme og opkastning (f.eks. metoclopramid)
- cisaprid eller det syreneutraliserende middel magnesium-aluminium-hydroxid, der anvendes til behandling af halsbrand
- p-piller, hormonbehandling med ethinylestradiol eller hormonbehandling med danazol
- medicin mod forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), som bruges til behandling af arytmier (uregelmæssig hjerterytme)
- lægemidler kendt som ”statiner” til behandling af forhøjet kolesterol og triglycerider
- carbamazepin, phenytoin og phenobarbital 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
- naturmedicin, 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 medicin mod hepatitis C kan ændre Deres leverfunktion og kan påvirke blodkoncentrationen af tacrolimus. Blodkoncentrationen af tacrolimus kan falde eller stige afhængigt af, hvilken medicin der er udskrevet mod hepatitis C. Det kan være nødvendigt, at lægen overvåger blodkoncentrationen af tacrolimus tæt og foretager nødvendige justeringer af Deres Modigraf-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, betændelseslignende tilstande (gigt) og smerter), 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 Modigraf.

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

Hvis De skal vaccineres, så fortæl det til Deres læge på forhånd.

Brug af Modigraf sammen med mad og drikke

De bør kun tage Modigraf på tom mave eller mindst 1 time før eller 2 til 3 timer efter et måltid. Undgå grapefrugt og grapefrugt juice under behandling med Modigraf, da det kan påvirke indholdet af Modigraf i blodet.

Graviditet og amning

Hvis De tager Modigraf, mens De er gravid, kan det overføres til barnet gennem moderkagen. Det kan potentielt påvirke barnets sundhed eller påvirke forløbet af graviditeten negativt.

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 dette lægemiddel.

Modigraf passerer over i mælken. Derfor må De ikke amme, mens De tager Modigraf.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Modigraf indeholder lactose og natrium

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

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

3. Sådan skal De tage Modigraf

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller apotekpersonalet.

Modigraf bør udskrives af læger, som er specielt oplært til at behandle transplantationspatienter, og som har erfaring med brug af lægemidler, som dæmper kroppens immunsystem (immunsuppressiva).

Sørg for at De får den samme tacrolimusmedicin hver gang, De henter Deres medicin, medmindre Deres transplantationslæge har godkendt, at De skifter til en anden tacrolimusmedicin.

Denne medicin bør tages to gange daglig. Hvis medicinen ikke længere ser ud som det normale hvide granulater, eller hvis dosis er ændret, så kontakt Deres læge eller apoteket hurtigst muligt for at sikre, at De har fået den rigtige medicin.

Deres læge vil, ud fra Deres vægt, beregne den rigtige startdosis for at undgå afstødning af det transplanterede organ. Startdosis lige efter transplantationen vil sædvanligvis ligge i intervallet 0,075 - 0,30 mg/kg legemsvægt/døgn, afhængigt af, hvilket organ der er transplanteret. Samme dosis kan anvendes til behandling af afstødning.

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

Børn og unge

Børn og unge vil få Modigraf-doser beregnet på samme måde som voksne. Generelt behøver børn højere doser pr. kg kropsvægt for at opnå de samme effektive niveauer i blodet som voksne.

Når behandlingen med Modigraf er påbegyndt, vil Deres læge ofte tage blodprøver for at bestemme den korrekte dosis og for løbende at justere dosis. Lægen vil sædvanligvis reducere Modigraf-dosis, når Deres tilstand er stabiliseret. Lægen vil oplyse Dem om præcis, hvor mange breve, De skal bruge.

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

Modigraf tages gennem munden to gange dagligt, sædvanligvis om morgenen og om aftenen. Tag Modigraf på tom mave eller 2 til 3 timer efter et måltid. Der skal gå mindst 1 time til det næste måltid.

Hvordan skal Modigrafbrevene forberedes til brug?

Deres læge vil oplyse Dem om det antal breve og den mængde vand, der skal anvendes til at lave en suspension. Til at afmåle det præcise volumen vand kan De anvende en sprøjte eller et målebæger.

Hæld den ordinerede mængde vand (stuetemperatur) op i et glas eller en kop, højst op til 50 ml. Placer koppen med vand på en stabil overflade. Tag ikke Modigraf med kopper eller skeer, som er lavet af PVC (polyvinylchlorid), da det virksomme stof i Modigraf kan klæbe til PVC.

Åbn forsigtigt det ordinerede antal breve, f.eks. med en saks, ved det sted, der er markeret med en pil. Hold det åbne brev mellem tommel- og pegefinger med den åbne side nedad henover koppen. Bank let på den lukkede ende af brevet og hæld indholdet af hvert brev i glasset eller koppen med vandet. Brug ikke redskaber eller væske til at tømme brevet med. Hvis De følger disse anvisninger, vil De få den rette mængde granulat fra brevet. Det er normalt, at noget granulat bliver tilbage; sådan er brevet designet.

Rør eller hvirvl forsigtigt, indtil granulatet er fuldstændigt opløst. Suspensionen kan suges op med en sprøjte eller patienten kan drikke det direkte. Væsken har en sød smag. Skyl glasset eller koppen en gang med den samme mængde vand som før og drik også dette. Væsken bør drikkes umiddelbart efter fremstillingen.

Hvis De har taget for meget Modigraf

Hvis De ved en fejltagelse har taget for meget Modigraf-granulat, skal De straks kontakte lægen eller den nærmeste skadestue.

Hvis De har glemt at tage Modigraf

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De har glemt at tage Deres Modigraf, skal De vente til det er tid for næste dosis, og derefter fortsætte som hidtil.

Hvis De holder op med at tage Modigraf

Afbrydelse af behandlingen med Modigraf kan øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

De må ikke stoppe 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.

Modigraf 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 Modigraf. 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 Multifocal Leukoencephalopati eller PML).

Alvorlige bivirkninger kan forekomme, herunder allergiske og anafylaktiske reaktioner (en meget alvorlig type allergisk reaktion med besvimelse og åndedrætsbesvær, som omgående kræver medicinsk behandling). Der er set godartede og ondartede svulster efter Modigrafbehandling.

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 brystmerter (angina), mæthed, svimmelhed eller kvalme, hjertebanken (De kan mærke Deres hjerteslag) og vejrtrækningsbesvær.

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

- Opportunistiske infektioner (bakterie-, svampe-, virus- og protozoainfektioner): langvarig diarré, feber og ondt i halsen.
- Godartede og ondartede tumorer er rapporteret efter behandling på grund af immunsuppression.
- Der er rapporteret tilfælde af *Pure Red Cell Aplasia* (en meget alvorlig reduktion i antallet af røde blodlegemer), hæmolytisk anæmi (nedsat antal røde blodlegemer på grund af unormal nedbrydning ledsaget af træthed) og febril neutropeni (et fald i typen af hvide blodlegemer der bekæmper infektion, ledsaget af feber). Det vides ikke nøjagtigt, hvor ofte disse bivirkninger forekommer. Det kan være, at De ingen symptomer har, eller afhængigt af sygdommens sværhedsgrad kan De opleve: træthed, ligegyldighed, unormalt bleg hud, kortåndethed, svimmelhed, hovedpine, brystmerter 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 Modigraf, 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 (blodplader, 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, øget indhold af urinsyre eller fedt i blodet, nedsat appetit, øget surhed af blodet, andre ændringer i blodets salte (ses i blodprøver)
- Ængstelse, forvirring og desorientering, depression, humørsvingninger, mareridt, hallucinationer, forstyrret sindstilstand
- Anfald, bevidsthedsforstyrrelser, prikken og følelseløshed (nogle gange smertefuld) i hænder og fødder, svimmelhed, nedsat skriveevne, forstyrrelser i nervesystemet
- Øget lysfølsomhed, problemer med øjnene
- Ringen for ørene
- Nedsat blodgennemstrømning i hjertets blodkar, øget puls
- Blødning, delvis eller fuldstændig blokering af blodkar, nedsat blodtryk
- Stakåndethed, forandring i lungevæv, væskeansamling omkring lungen, betændelse i svælget, hoste, influenzalignende symptomer
- Betændelse eller mavesår, som giver mavesmerter eller diarré, maveblødning, betændelse eller sår i munden, væskeansamling i bughulen, opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, luftafgang fra tarmen, oppustethed, løs afføring, maveproblemer
- Galdegangssygdomme, gulsot, 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
- Unormalt resultat af hjerteundersøgelse
- Leversvigt
- Smertefuld vandladning med blod i urinen
- Øget fedtvæv

Børn og unge

Børn og unge kan opleve de samme bivirkninger som voksne.

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 Modigraf utilgængeligt for børn.

Brug ikke Modigraf efter den udløbsdato, der står på pakningen og brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Suspensionen bør indtages umiddelbart efter fremstillingen.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Modigraf indeholder:

- Aktivt stof: tacrolimus
Hvert brev Modigraf 0,2 mg granulat indeholder 0,2 mg tacrolimus (som monohydrat).
Hvert brev Modigraf 1 mg granulat indeholder 1 mg tacrolimus (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Lactosemonohydrat, hypromellose (E464) og croscarmellosenatrium (E468).

Udseende og pakningsstørrelser

Modigraf granulat til oral suspension er hvidt granulat i breve.
Pakninger med 50 breve er tilgængelige.

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

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

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 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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 (0)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 Modigraf på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.