

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 0,5 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 53,725 mg лактоза.

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 1 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 107,45 mg лактоза.

Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 3 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 322,35 mg лактоза.

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Всяка твърда капсула с удължено освобождаване съдържа 5 mg такролимус (tacrolimus) (като монохидрат).

Помощни вещества с известно действие

Всяка капсула съдържа 537,25 mg лактоза и 0,0154 mg понсо 4R.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване (капсула с удължено освобождаване)

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху светложълтото капаче на капсулата и „0.5 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху бялото капаче на капсулата и „1 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху светлооранжевото капаче на капсулата и „3 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху сивкаво-червеното капаче на капсулата и „5 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на алогографт бъбрек или черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алогографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tacforius е форма на такролимус с прием веднъж дневно, перорално. Лечението с Tacforius изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал. Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти.

Различните лекарствени форми на такролимус за перорално приложение не бива да бъдат замествани една с друга без клинично наблюдение. Невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване между различни лекарствени форми на такролимус за перорално приложение с различни характеристики на освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите реакции, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимunosупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да са на поддържащо лечение с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

Дозировка

Препоръчителните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Tacforius рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в

първоначалния пост-оперативен период. Дозата може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Tacforius трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарствено мониториране“). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

При *de novo* пациенти с трансплантирани бъбрек и черен дроб AUC_{0-24} на такролимус при капсулите с удължено освобождаване в Ден 1 е била съответно 30% и 50% по-ниска, сравнена с тази при капсулите с незабавно освобождаване за еквивалентни дози. До Ден 4 системната експозиция, измерена чрез най-ниските нива, е сходна при пациентите с трансплантирани бъбрек и черен дроб и при двете форми. Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията при Tacforius, за да се осигури достатъчна медикаментозна експозиция в периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на схемата на прилагане на Tacforius може да отнеме няколко дни, преди да се постигне стационарно състояние.

За да се подтисне отхвърлянето на присадката, имunosупресията трябва да се поддържа, затова не може да се посочи ограничение за продължителността на пероралното лечение.

Профилактика на отхвърляне на бъбречен имплантат

Лечението с Tacforius трябва да започне с доза 0,20 - 0,30 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията. Обикновено дозите Tacforius се понижават в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстващата имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Tacforius. Промени в състоянието на пациента след трансплантацията може да променят фармакокинетиката на такролимус и да се наложат по-нататъшни адаптирания на дозата.

Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантат

Лечението с Tacforius трябва да започне с доза 0,10 - 0,20 mg/kg/дневно с прием веднъж дневно сутрин. Приемът трябва да започне около 12 - 18 часа след завършване на операцията. Обикновено дозите Tacforius се понижават в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се спре съпътстващата имunosупресивна терапия, което води до монотерапия с Tacforius. Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и да наложат по-нататъшни адаптирания на дозата.

Преминаване на пациенти, лекувани с такролимус капсули с незабавно освобождаване, към Tacforius

Пациентите с трансплантиран алографт, които са на поддържащо лечение с капсули с незабавно освобождаване, два пъти дневно, при които се изисква преминаване на Tacforius, веднъж дневно, трябва да бъдат прехвърлени на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg). Tacforius трябва да се приема сутрин.

При стабилизирани пациенти, преминали от такролимус капсули с незабавно освобождаване (два пъти дневно) към такролимус капсули с удължено освобождаване (веднъж дневно) на база обща дневна доза 1:1 (mg:mg), системната експозиция на такролимус (AUC_{0-24}) при такролимус капсули с удължено освобождаване е била приблизително 10% по-ниска, отколкото тази при такролимус капсули с незабавно освобождаване. Съотношението между най-ниските нива (C_{24}) и системната експозиция (AUC_{0-24}) на такролимус при такролимус капсули с удължено

освобождаване е подобно на това на такролимус капсули с незабавно освобождаване. При преминаване от такролимус капсули с незабавно освобождаване към Tacfoģius капсули с удължено освобождаване най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на две седмици след това. След преминаването най-ниските нива на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се извърши адаптиране на дозата, за да е сигурно, че се поддържа сходна системна експозиция. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

Преминаване от циклоспорин към такролимус

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус. Терапията с Tacfoģius трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12 - 24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

Лечение на отхвърляне на алографта

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антители. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Tacfoģius.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб

За преминаване от други имunosупресори към Tacfoģius веднъж дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за профилактика на отхвърляне на трансплантанта, съответно бъбрек и черен дроб.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на сърце

При възрастни пациенти, преминали на Tacfoģius, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/ден веднъж дневно, сутрин.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти

Въпреки че липсва клиничен опит с такролимус капсули с удължено освобождаване при пациенти с трансплантиран бял дроб, трансплантиран панкреас или чревна трансплантация, такролимус капсули с незабавно освобождаване е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10 - 0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална перорална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната преценка за отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в цяла кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имунологични изследвания за определяне концентрациите на такролимус в цяла кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична

практика концентрациите в цяла кръв се мониторира, като се използват методи за имуноанализ. Съотношението между най-ниските нива на такролимус (C_{24}) и системната експозиция (AUC_{0-24}) е сходно при двете форми – такролимус капсули с удължено освобождаване и такролимус капсули с незабавно освобождаване.

Най-ниските кръвни нива на такролимус трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 24 часа след приемане на дозата Tacforius, непосредствено преди новата доза. Препоръчва се често мониториране на най-ниското кръвно ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторира внимателно след конверсията от такролимус капсули с незабавно освобождаване към Tacforius, след адаптиранията на дозата и след промени в имunosупресивния режим или съпътстващо приложение на вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в цяла кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничните нужди. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането към схемата на дозировка Tacforius може да отнеме няколко дни до постигане на таргетното стационарно състояние.

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските нива на такролимус в кръвта се поддържат под 20 ng/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в цяла кръв. В клиничната практика най-ниските нива в цяла кръв обикновено са в порядъка 5 - 20 ng/ml при реципиенти с чернодробни трансплантанти и 10 - 20 ng/ml при пациенти с бъбречни и сърдечни трансплантанти в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта обикновено са от порядъка 5 - 15 ng/ml при реципиенти на чернодробни, бъбречни и сърдечни трансплантанти.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел да се поддържат най-ниските нива на такролимус в кръвта в препоръчаните таргетни граници.

Бъбречно увреждане

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

Раса

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни минимални нива.

Пол

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни минимални концентрации.

Старческа възраст

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tасforgius при деца под 18 години все още не са установени. Налични са ограничени данни, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Tасforgius е перорална лекарствена форма на такролимус, която се приема веднъж дневно. Препоръчва се пероралната дневна доза Tасforgius да се прилага един път дневно сутрин. Tасforgius твърди капсули с удължено освобождаване трябва да се приемат веднага след изваждане от блистера. Пациентите трябва да бъдат предупредени да не поглъщат сушителя. Капсулите трябва да се приемат цели с течност (за предпочитане вода). По правило Tасforgius трябва да се приема на празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2). Забравена сутрешна доза трябва да се вземе възможно най-скоро в същия ден. Не трябва да се приема двойна доза на следващата сутрин.

При пациенти, които не могат да приемат пероралния лекарствен продукт в периода непосредствено след трансплантацията, може да се започне интравенозна терапия с такролимус (вж. Кратката характеристика на продукта за такролимус 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) при доза приблизително 1/5 от препоръчителната перорална доза за съответното показание.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Свръхчувствителност към други макролиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция, така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да са на поддържащо лечение с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.2 и 4.8).

Не се препоръчва употребата на Tасforgius при деца под 18 години поради ограничените данни за безопасност и/или ефикасност.

За лечение на отхвърляне на алогографт, резистентно на лечение с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни пациенти, все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване на такролимус.

За профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни реципиенти на присадено сърце все още няма налични клинични данни за формата с удължено освобождаване на такролимус.

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), функционални чернодробни и бъбречни

проби, хематологични параметри, коагулационни стойности и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично значими промени, трябва да се има предвид адаптиране на имуносупресивния режим.

Вещества с потенциал за взаимодействие

Инхибитори или индуктори на СYP3A4 трябва да се прилагат едновременно с такролимус само след консултация със специалист трансплантолог, поради потенциала за лекарствени взаимодействия, водещи до сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне или токсичност (вж. точка 4.5).

Инхибитори на СYP3A4

Съпътстващата употреба с инхибитори на СYP3A4 може да повиши нивата на такролимус в кръвта, което може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност, невротоксичност и удължаване на QT интервала. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни инхибитори на СYP3A4 (като например ритонавир, кобицистат, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин или йозамицин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата на такролимус, ако е подходящо, за поддържане на постоянна експозиция на такролимус. Бъбречната функция, ЕКГ, включително QT интервалът и клиничното състояние на пациента също трябва да се мониторира внимателно.

Адаптирането на дозата трябва да се основава на индивидуалното състояние на всеки пациент. Може да се наложи незабавно намаляване на дозата към момента на започване на лечението (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на инхибитори на СYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до субтерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което се изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

Индуктори на СYP3A4

Съпътстващата употреба с индуктори на СYP3A4 може да намали нивата на такролимус в кръвта, като потенциално увеличи риска от отхвърляне на трансплантата. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни индуктори на СYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата, ако е необходимо, така че да се поддържа постоянна експозиция на такролимус. Функцията на присадката също трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на индуктори на СYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до супратерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

P-гликопротеин

Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират P-гликопротеина, тъй като може да възникне повишаване на нивата на

такролимус. Нивата на такролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата такролимус (вж. точка 4.5).

Растителни продукти

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, трябва да се избягват по време на прием на такролимус поради риска от взаимодействия, които водят или до понижение на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на терапевтичния му ефект, или до повишение на концентрациите на такролимус в кръвта и риск от токсичност на такролимус (вж. точка 4.5).

Други взаимодействия

Комбинираното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с вещества, за които е известно, че притежават невротоксичен ефект, може да повишат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Ваксиниране

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективна. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Нефротоксичност

Такролимус може да доведе до нарушение на бъбречната функция при пациенти след трансплантация. Без активна интервенция, остро бъбречно увреждане може да прогресира до хронично бъбречно увреждане. Пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се проследяват внимателно, тъй като дозата на такролимус може да е необходимо да се намали. Рискът от нефротоксичност може да се повиши, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, свързани с нефротоксичност (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, най-ниското ниво на такролимус в кръвта и бъбречната функция трябва да се следи внимателно и да се обмисли намаляване на дозата, ако възникне нефротоксичност.

Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

Сърдечни нарушения

В редки случаи при пациенти, лекувани с такролимус с незабавно освобождаване, се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии, и могат да се появят и при лечение с такролимус с удължено освобождаване. Повечето случаи са обратими и се проявяват при концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчителните максимални нива. Други наблюдавани фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. В съгласие с това пациентите с висок риск, които са получавали значителна имunosупресия, трябва да се мониторира с помощта на процедури като ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (например в началото на 3 месеца и след това на 9 - 12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Tасofogius или смяна на лечението с друго имunosупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини *Torsades de pointes*. Специално трябва да се внимава при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обръща внимание също и при пациенти, диагностицирани със или суспектни за вроден синдром на удължен QT интервал или придобито удължаване на QT, или пациенти на съпътстващо лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения или че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени образувания

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за развитие на свързани с Epstein-Barr-Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имunosупресори, като антилимфоцитни антитела (например базиликсимаб, даклизумаб), давани съпътстващо, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Докладвано е, че отрицателните за EBV-вирусен капсиден антиген (EBV-Viral Capsid Antigen, EBV-VCA) пациенти са с повишен риск от развитие на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Tасofogius. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране с PCR метод за откриване на EBV (EBV-PCR). Положителни резултати от EBV-PCR може да има в продължение на месеци и само по себе си това не е показателно за лимфопролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Инфекции, включително опортюнистични инфекции

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително такролимус, са изложени на повишен риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), например CMV инфекция, нефропатия, причинена от ВК вирус, и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Пациентите са изложени също на повишен риск от инфекции с вирус на хепатит (например реактивация и *de novo* инфекция с хепатит В и С, както и хепатит Е вирус, които може да станат хронични). Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или летални заболявания, включително отхвърляне на присадката, което

лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се чернодробна или бъбречна функция или неврологични симптоми. За превенция и овладяване на инфекциите трябва да се следват съответните клинични ръководства.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Има съобщения за развитие на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, увредено умствено състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (например ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, понякога прогресиращи до загуба на зрението, са съобщавани при пациенти, лекувани с такролимус. При някои случаи се съобщава за възстановяване при преминаване към алтернативна имunosупресия. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефекти в зрителното поле и в такива случаи се препоръчва незабавна оценка с насочване към офталмолог, ако е подходящо.

Тромботична микроангиопатия (Thrombotic microangiopathy TMA) (включително хемолитичен уремичен синдром (Haemolytic uraemic syndrome HUS) и тромботична тромбоцитопенична пурпура (Thrombotic thrombocytopenic purpura TTP))

Диагнозата TMA, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) и хемолитичен уремичен синдром (HUS), понякога водеща до бъбречна недостатъчност или летален изход, трябва да се има предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и повишена температура. Ако се диагностицира TMA, е необходимо незабавно лечение и трябва да се обмисли спиране на такролимус по преценка на лекуващия лекар.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура).

Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (pure red cell aplasia, PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус B19, основно заболяване или съпътстващо лечение, свързани с PRCA.

Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (например ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела (panel reactive antibodies, PRA)).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2)

Помощни вещества

- **Лактоза**

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

- **Понсо 4R**

Това може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитни взаимодействия

Системно наличният такролимус се метаболизира чрез чернодробния CYP3A4. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти или растителни лекарства, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да влияе върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличи или да намали кръвните му нива. По подобен начин прекратяването на прилагането на такива продукти или растителни лекарства може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус, а оттам и върху нивата на такролимус в кръвта.

Фармакокинетичните проучвания показват, че повишаването на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, е резултат основно от повишаването на пероралната бионаличност на такролимус, което се дължи на инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта под наблюдението на специалист трансплантолог, както и мониториране на функцията на присадката, удължаването на QT интервала (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, включително невротоксичност, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на CYP3A4 и да се адаптира или прекъсне дозата на такролимус, ако е подходящо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4). По подобен начин пациентите трябва да бъдат мониторирани внимателно, когато използват такролимус едновременно с няколко вещества, които влияят на CYP3A4, тъй като ефектите върху експозицията на такролимус може да бъдат усилены или намалени.

Лекарствените продукти, които имат ефект върху такролимус, са посочени в таблицата по-долу. Примерите за лекарствени взаимодействия нямат за цел да бъдат изчерпателни или всеобхватни и поради това трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта на всяко лекарство, което се прилага едновременно с такролимус, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и конкретните действия, които да бъдат предприети по отношение на едновременното приложение.

Лекарствени продукти, които имат ефект върху такролимус

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Грейпфрут или сок от грейпфрут	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани	Да се избягва грейпфрут или сок от грейпфрут

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
	реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) (вж. точка 4.4).	
Циклоспорин	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти.	Трябва да се избягва едновременната употреба на циклоспорин и такролимус (вж. точка 4.4).
Продукти, известни с нефротоксичните или невротоксичните си ефекти: аминоклозиди, гиразни инхибитори, ванкомицин, сулфаметоксазол + триметоприм, НСПВС, ганцикловир, ацикловир, амфотерицин Б, ибупрофен, цидофовир, фоскарнет	Може да се повишат нефротоксичните или невротоксичните ефекти на такролимус.	Трябва да се избягва едновременната употреба на такролимус с лекарства, за които е извесно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се мониторира бъбречната функция и други нежелани реакции и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо.
Силни инхибитори на CYP3A4: противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), макролидни антибиотици (например телитромицин, тролеандомицин, кларитромицин, йозамицин), HIV протеазни инхибитори (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), HCV протеазни инхибитори (например телапревир, боцепревир и комбинацията от омбитасвир и паритапревир с ритонавир, използвана със и без дазабувир), нефазодон, фармакокинетичният енхансер кобицистат и инхибиторите на киназата идеализиб и церитиниб.	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например нефротоксичност, невротоксичност, удължаване на QT интервала), което изисква внимателно мониториране (вж. точка 4.4). Може да възникнат бързи и резки повишения на нивата на такролимус още в рамките на 1 – 3 дни след едновременното приложение въпреки незабавното намаляване на дозата такролимус. Общата експозиция на такролимус може да се увеличи >5 пъти. Когато се прилагат едновременно комбинации с ритонавир,	Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне едновременно приложение на силен инхибитор на CYP3A4, обмислете възможността за пропускане на дозата такролимус в деня, в който е започнат приемът на силен инхибитор на CYP3A4. Започнете отново приема на такролимус на следващия ден с намалена доза въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Промените на дозата такролимус и/или на честотата на прилагане трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
<p>Наблюдавани са също силни взаимодействия с макролидния антибиотик еритромицин.</p>	<p>експозицията на такролимус може да се повиши >50 пъти. При почти всички пациенти може да е необходимо намаляване на дозата такролимус и може да се наложи също временно прекъсване на приема на такролимус. Ефектът върху концентрацията на такролимус в кръвта може да остане няколко дни след приключване на едновременното приложение.</p>	<p>цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят повторно при и след завършване на прилагането на инхибитора на СYP3A4. При завършване на прилагането съответната доза и честота на прилагане на такролимус трябва да се определи въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p>Умерени или слаби инхибитори на СYP3A4: противогъбични средства (например флуконазол, изавуконазол, клотримазол, миконазол), макролидни антибиотици (например азитромицин), блокери на калциевите канали (например нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил), амиодарон, даназол, етинилестрадиол, ланзопразол, омепразол, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир, противовирусни срещу HCV, летермовир срещу CMV и тирозин киназните инхибитори нилотиниб, кризотиниб, иматиниб и растителни лекарства (от традиционната китайска медицина), съдържащи екстракти от <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) (вж. точка 4.4). Може да възникне бързо повишаване на нивото на такролимус.</p>	<p>Често мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение. Намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p><i>In vitro</i> следните вещества са показали, че са потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин,</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например</p>	<p>Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Внимателно мониториране на</p>

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
гестоден, лидокаин, мефенитоин, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен.	невротоксичност, удължаване на QT интервала) (вж. точка 4.4).	бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.
Силни индуктори на СYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, апалутамид, ензалутамид, митотан или жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне (вж. точка 4.4). Максимален ефект върху концентрациите на такролимус в кръвта може да бъде постигнат 1 – 2 седмици след едновременното приложение. Ефектът може да остане 1 – 2 седмици след приключване на лечението.	Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне, може да е необходимо повишаване на дозата такролимус при пациентите. Промените на дозата такролимус трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят отново при и след завършване на прилагането на индуктора на СYP3A4. След завършване на използването на индуктора на на СYP3A4 дозата такролимус може да се наложи да бъде адаптирана постепенно. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Умерени индуктори на СYP3A4: метамизол, фенобарбитал, изониазид, рифабутин, ефавиренц, етравирин, невирапин; слаби индуктори на СYP3A4: флуклоксацилин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне (вж. точка 4.4).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Каспофунгин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне. Механизмът на взаимодействие не е установен.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Канабидиол (инхибитор на P-gp)	Съобщава се за повишени нива на такролимус в	Такролимус и канабидиол трябва да се прилагат

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
	кръвта при съпътстваща употреба на такролимус с канабидиол. Това може да се дължи на инхибиране на Р-гликопротеина в червата, което води до повишаване на бионаличността на такролимус.	едновременно с повишено внимание, като се мониторира внимателно за нежелани реакции. Трябва да се мониторира най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).
Продукти, известни с високия си афинитет към плазмените протеини, например: НСПВС, перорални антикоагуланти, перорални антидиабетни средства	Такролимус екстензивно се свързва с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2).
Прокинетици средства: метоклопрамид, циметидин и магнезиев/алуминиев хидроксид	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Внимателно мониториране на бъбречната функция, за удължаване на QT интервала с ЕКГ и за други нежелани реакции.
Поддържащи дози кортикостероиди	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне (вж. точка 4.4).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата такролимус, ако е необходимо (вж. точка 4.2). Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Висока доза преднизолон или метилпреднизолон	Може да има влияние върху нивата на такролимус в кръвта (повишаване или понижаване), когато се прилага за лечение на остро отхвърляне.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо.
Директно действаща антивирусна (ДАА) терапия	Може да има влияние върху фармакокинетиката на такролимус чрез промени в чернодробната	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
	функция по време на ДАА терапия, свързана с клирънс на хепатитен вирус. Може да се получи понижаване на нивата на такролимус в кръвта. Потенциалът за инхибиране на СYP3A4 на някои ДАА обаче може да намали този ефект или да доведе до повишени нива на такролимус в кръвта.	необходимо, за да се осигури продължителна ефикасност и безопасност.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура) (вж. точка 4.4).

Тъй като лечението с такролимус може да е свързано с хиперкалиемия или може да засили вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва повишен прием на калий, или калий съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с други вещества, които повишават серумния калий като например триметоприм и котримоксазол (триметоприм/ сулфаметоксазол), тъй като е известно че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на серумния калий.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на СYP3A4; затова съпътстващата му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез СYP3A4, може да повлияе техния метаболизъм. Времето на полуживот на циклоспорин е удължено при съпътстващо приложение с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се препоръчва комбинирано приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Доказано е, че такролимус увеличава нивото на фенитоин в кръвта.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно приложение на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и антипирин.

Микофенолова киселина. Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбинирана терапия, когато се преминава от циклоспорин, който влияе на ентерохепаталната рецикулация на микофенолова киселина, към такролимус, който няма този ефект, тъй като това може да

доведе до промени в експозицията на микофенолова киселина. Активните вещества, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на микофенолова киселина, имат потенциал да намалят плазмените нива и ефикасността на микофенолова киселина. Терапевтичното лекарствено мониториране на микофенолова киселина може да бъде подходящо при преминаване от циклоспорин към такролимус или обратното.

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективна. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни лекарствени продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни.

Лечение с такролимус на бременни жени може да се обсъди, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода. В случай на експозиция на такролимус по време на бременност се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани реакции (особено ефекти върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (<37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която обаче се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3).

Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредното му действие върху новороденото не може да бъде изключено, жените не трябва да кърмят докато приемат Tacforius.

Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху фертилитета при мъжките, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукта.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проявяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други мощни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, често са с увеличен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на CMV инфекция, нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително такролимус капсули с удължено освобождаване.

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са с по-висок риск за развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

Нарушения на кръвта и лимфната система

чести:	анемия, тромбоцитопения, левкопения, отклонения в изследванията на еритроцитите, левкоцитоза
нечести:	коагулопатии, панцитопения, неутропения, абнормни резултати от анализи на кръвосъсирване и кървене, тромботична микроангиопатия
редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
с неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия, фебрилна неутропения

Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

Нарушения на ендокринната система

редки: хирзутизъм

Нарушения на метаболизма и храненето

много чести: захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия
чести: метаболитна ацидоза, други електролитни аномалии, хипонатриемия, претоварване с течности, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия
нечести: дехидратация, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

Психични нарушения

много чести: безсъние
чести: обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения в настроението, кошмари
нечести: психотични нарушения

Нарушения на нервната система

много чести: главоболие, тремор
чести: нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошено писане
нечести: енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия
редки: хипертония
много редки: миастения
с неизвестна честота: синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Нарушения на очите

чести: нарушения на очите, замъглено зрение, фотофобия
нечести: катаракта
редки: слепота
с неизвестна честота: оптична невропатия

Нарушения на ухото и лабиринта

чести: шум в ушите
нечести: намален слух
редки: невросензорна глухота
много редки: влошено чуване

Сърдечни нарушения

чести: исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия
нечести: сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, вентрикуларна хипертрофия, палпитации
редки: перикарден излив
много редки: *Torsades de pointes*

Съдови нарушения

много чести:	хипертония
чести:	тромбоемболични и исхемични събития, съдови хипотензивни нарушения, хеморагия, периферни съдови нарушения
нечести:	дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения в респираторните пътища, астма
редки:	синдром на остър респираторен дистрес

Стомашно-чревни нарушения

много чести:	диария, гадене
чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни заболявания, стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и разширяване, кашави изпражнения
нечести:	остър и хроничен панкреатит, паралитичен илеус, гастроезофагеална рефлуксна болест, нарушено изпразване на стомаха
редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

Хепатобилиарни нарушения

чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
много редки:	чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, увеличено изпотяване
нечести:	дерматит, фоточувствителност
редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)
много редки:	синдром на Stevens-Johnson

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
нечести:	ставни нарушения
редки:	намалена подвижност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

много чести:	бъбречно увреждане
чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, некроза на бъбречните тубули, пикочни аномалии, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
нечести:	хемолитично-уремичен синдром, анурия
много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

чести:	фебрилни нарушения, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприятие за телесната температура
нечести:	грипоподобно заболяване, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, жажда
много редки:	увеличена мастна тъкан

Изследвания

много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
чести:	увеличена алкална фосфатаза в кръвта, увеличено телесно тегло
нечести:	увеличена амилаза, абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота, намаление на телесното тегло, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта
много редки:	абнормна ехокардиография, удължен QT интервал на електрокардиограмата

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

чести:	първична дисфункция на присадката
--------	-----------------------------------

Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Съобщени са редица свързани с тях случаи на отхвърляне на трансплантанта (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

Описание на определени нежелани реакции

Болка в крайниците е описана в редица публикувани съобщения на случаи като компонент от калциневринов инхибитор-индуциран болков синдром (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome - CIPS). Обикновено се проявява като двустранна (симетрична), силна, възходяща болка в долните крайници и може да бъде свързана със супратерапевтични нива на такролимус. Синдромът може да се повлияе от понижаване на дозата такролимус. При някои случаи е било необходимо преминаване към алтернативна имуносупресия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране е ограничен. Съобщава се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на уреята в кръвта, серумния креатинин и аланин аминотрансферазата.

Няма специфичен антидот за терапията с такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрацията или -диафилтрацията са били

ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случаи на перорална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

Механизъм на действие

На молекулно ниво ефектите на такролимус очевидно се медираат чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното кумулиране на съединението. FKBP12-такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на Т-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на отделна група цитокинови гени.

Такролимус е високо ефективно имуносупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които предимно са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от Т-хелперни клетки пролиферация на В-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и γ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

Резултати от клинични проучвания, проведени с такролимус капсули с удължено освобождаване, приемани веднъж дневно

Чернодробна трансплантация

Ефикасността и безопасността на такролимус капсули с удължено освобождаване и такролимус капсули с незабавно освобождаване, и двата в комбинация с кортикостероиди, са сравнени при 471 нови реципиенти на чернодробен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 32,6% в групата на лечение с такролимус капсули с удължено освобождаване (N=237) и 29,3% в групата на лечение с такролимус капсули с незабавно освобождаване (N=234). Терапевтичната разлика (такролимус капсули с удължено освобождаване – такролимус капсули с незабавно освобождаване) е 3,3% (95% доверителен интервал [-5,7%, 12,3%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 89,2% за такролимус капсули с удължено освобождаване и 90,8% за такролимус капсули с незабавно освобождаване; в рамото на лечение с такролимус капсули с удължено освобождаване умират 25 пациенти (14 жени, 11 мъже), а в рамото на лечение с такролимус капсули с незабавно освобождаване умират 24 пациенти (5 жени, 19 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 85,3% за такролимус капсули с удължено освобождаване и 85,6% за такролимус капсули с незабавно освобождаване.

Бъбречна трансплантация

Ефикасността и безопасността на такролимус капсули с удължено освобождаване и такролимус капсули с незабавно освобождаване, и двата в комбинация с микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil, MMF) и кортикостероиди, са сравнени при 667 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на проява на доказано с биопсия остро отхвърляне през първите 24 седмици след трансплантацията е 18,6% в група на лечение с такролимус капсули с удължено освобождаване (N=331) и 14,9% в група на лечение с такролимус капсули с незабавно

освобождаване (N=336). Терапевтичната разлика (такролимус капсули с удължено освобождаване – такролимус капсули с незабавно освобождаване) е 3,8% (95% доверителен интервал [-2,1%, 9,6%]). Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 96,9% за такролимус капсули с удължено освобождаване и 97,5% за такролимус капсули с незабавно освобождаване; в рамките на лечение с такролимус капсули с удължено освобождаване умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже), а в рамките на лечение с такролимус капсули с незабавно освобождаване умират 8 пациенти (3 жени, 5 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 91,5% за такролимус капсули с удължено освобождаване и 92,8% за такролимус капсули с незабавно освобождаване.

Ефикасността и безопасността на такролимус капсули с незабавно освобождаване, циклоспорин и такролимус капсули с удължено освобождаване, всички в комбинация с индукция с антицитотоксични базиликсимаб, MMF и кортикостероиди, са сравнени при 638 нови реципиенти на бъбречен трансплантат. Честотата на липсата на ефикасност на 12-ия месец (дефинирана като смърт, загуба на графт, остро отхвърляне, доказано с биопсия, или отпаднал от проследяване) е 14,0% в групата на лечение с такролимус капсули с удължено освобождаване (N=214), 15,1% в групата на лечение с такролимус капсули с незабавно освобождаване (N=212) и 17,0% в групата на лечение с циклоспорин (N=212). Терапевтичната разлика е -3,0% (такролимус капсули с удължено освобождаване -циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-9,9%, 4,0%]) за такролимус капсули с удължено освобождаване спрямо циклоспорин и -1,9% (такролимус капсули с незабавно освобождаване - циклоспорин) (95,2% доверителен интервал [-8,9%, 5,2%]) за такролимус капсули с незабавно освобождаване спрямо циклоспорин. Степента на 12-месечна преживяемост на пациентите е 98,6% за такролимус капсули с удължено освобождаване, 95,7% за такролимус капсули с незабавно освобождаване и 97,6% за циклоспорин; в рамките на лечение с такролимус капсули с удължено освобождаване умират 3 пациенти (всички мъже), в рамките на лечение с такролимус капсули с незабавно освобождаване умират 10 пациенти (3 жени, 7 мъже) и в рамките на лечение с циклоспорин умират 6 пациенти (3 жени, 3 мъже). 12-месечната преживяемост на графта е 96,7% за такролимус капсули с удължено освобождаване, 92,9% за такролимус капсули с незабавно освобождаване и 95,7% за циклоспорин.

Клинична ефикасност и безопасност на такролимус капсули с незабавно освобождаване, приеман два пъти дневно, при първична органна трансплантация

В проспективни проучвания пероралният такролимус капсули с незабавно освобождаване е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Като цяло профилът на безопасност на пероралния такролимус капсули с незабавно освобождаване при тези публикувани проучвания е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където такролимус капсули с незабавно освобождаване се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяко показание са обобщени по-долу.

Трансплантация на бял дроб

Междинният анализ на едно скорошно многоцентрово проучване с използване на перорален такролимус с незабавно освобождаване обсъжда 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин. Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия при доза 0,01-0,03 mg/kg/дневно, а пероралният такролимус е приложен при доза 0,05 - 0,3 mg/kg/дневно. На първата година след трансплантацията е докладвана по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% спрямо 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - бронхиолитис облитеранс синдром (2,86% спрямо 8,57%). Преживяемостта на пациентите на първата година е 80,8% в групата на лечение с такролимус и 83% в групата на лечение с циклоспорин.

Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на лечение с такролимус, сравнени с 67 пациенти на лечение с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под формата на непрекъсната интравенозна инфузия при доза 0,025 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза 0,15 mg/kg/дневно с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски нива в кръвта от 10 до 20 ng/ml. Преживяемостта на пациентите на първата година в групата на лечение с такролимус е 83% и 71% в групата на лечение с циклоспорин, а на втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата на лечение с такролимус (0,85 епизода) отколкото в групата на лечение с циклоспорин (1,09 епизода). Облитеративен бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата на лечение с такролимус спрямо 38% при пациентите в групата на лечение с циклоспорин ($p=0,025$). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин ($n=13$), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин ($n=2$), ($p=0,02$) (Keenan et al.; Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

В допълнително двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в групата на лечение с такролимус спрямо 24 пациенти в групата на лечение с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под формата на непрекъсната интравенозна инфузия при доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 ng/ml. Преживяемостта на първата година е 73,1% в групата на лечение с такролимус и 79,2% в групата на лечение с циклоспорин. В групата на лечение с такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спрямо 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33%). Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по-малко на брой в групата на лечение с такролимус и в трите проучвания, а при едно от тези проучвания се съобщава за значително по-малка честота на бронхиолитис облитеранс синдром в групата на лечение с такролимус.

Трансплантация на панкреас

Едно многоцентрово проучване с използване на перорален такролимус капсули с незабавно освобождаване включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус ($n=103$) и на циклоспорин ($n=102$). Началната перорална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски концентрации в кръвта от 8 до 15 ng/ml до 5-ия ден и 5 - 10 ng/ml след 6 месеца. Преживяемостта на панкреаса на първата година е значително по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин ($p < 0,0005$), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

Трансплантация на черва

Публикуваният клиничен опит на един център от употребата на перорален такролимус капсули с незабавно освобождаване за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-вата година, 54% на 5-ата и 42% на 10-ата година. В ранните години началната перорална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на вируса на Epstein-Barr (EBV) и *Cytomegalovirus* (CMV) инфекции, костномозъчно стимулиране, допълнително приложение на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с най-ниски таргетни нива в кръвта 10 до 15 ng/ml и напоследък облъчване на алографта, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Показано е, че при хора такролимус се абсорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се абсорбира бързо. Tacforius е форма на такролимус с удължено освобождаване, което води до разширение в профила на перорална абсорбция при средно време за достигане на максимална концентрация (C_{max}) в кръвта приблизително 2 часа (t_{max}).

Абсорбцията варира и средната бионаличност на такролимус след перорален прием (под формата на капсули с незабавно освобождаване) е в порядъка на 20 - 25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6% - 43%). Бионаличността на такролимус капсули с удължено освобождаване след перорален прием е намалявала, когато се е приемал след хранене. Както скоростта, така и степента на абсорбция на такролимус капсули с удължено освобождаване са намалявали при прием с храна.

Жлъчната секреция не влияе на абсорбцията на такролимус и следователно лечението с Tacforius може да започне перорално.

При такролимус капсули с удължено освобождаване съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в цяла кръв в стационарно състояние. Поради това проследяването на най-ниските нива в цяла кръв дава добра представа за системната експозиция.

Разпределение

При хора разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово.

В системното кръвообращение такролимус се свързва силно с еритроцитите, което води до съотношение на разпределението на концентрациите цяла кръв/плазма около 20:1. В плазмата такролимус се свързва в голяма степен (> 98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и α -1-кисел гликопротеин.

Такролимус се разпределя екстензивно в тялото. Стационарният обем на разпределение на база плазмени концентрации е около 1 300 l (здравни доброволци). Съответните данни на база цяла кръв са средно 47,6 l.

Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4 (CYP3A4) и цитохром P450-3A5 (CYP3A5). Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях, обаче, има имуносупресивна активност *in vitro*, подобна на тази на такролимус. Другите метаболити имат

много слаба или въобще нямат имunosупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

Елиминиране

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният общ телесен клирънс, измерен в цяла кръв, е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус, или засилен метаболизъм, индуциран от кортикостероиди, са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Полуживотът на такролимус е дълъг и променлив. При здрави индивиди средният полуживот в цяла кръв е приблизително 43 часа.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с ^{14}C , повечето радиоактивност се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивността се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в изпражненията и урината, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, проведени при плъхове и маймуни песоглавец. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава удължаване на QTc интервала при някои животински видове.

Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 ng/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани при такролимус капсули с удължено освобождаване при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при животните-майки. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и в котилото се наблюдава по-ниско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж.

При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху фертилитета на мъжките под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Етилцелулоза
Хипромелоза 2910
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg капсули с удължено освобождаване

Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Tacforius 5 mg капсули с удължено освобождаване

Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)
Понсо 4R (E124)
Желатин

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Такролимус е несъвместим с PVC (поливинилхлорид). Епруветките, спринцовките и другото оборудване, използвано за приготвяне на суспензия от съдържанието на капсула Tacforius, не трябва да съдържат PVC.

6.3 Срок на годност

Tacforius 0,5 mg / 1 mg капсули с удължено освобождаване

2 години

Tacforius 3 mg / 5 mg капсули с удължено освобождаване

30 месеца

След отваряне на алуминиевата обвивка: 1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен PVC/PVDC алуминиев блистер или перфориран блистер с единични дози, опакован в алуминиева торбичка със сушител, съдържащ 10 капсули.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Видове опаковки: 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30x1, 50x1 и 100x1 твърди капсули с удължено освобождаване в перфорирани блистери с единични дози.

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Видове опаковки: 30, 50, 60 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване в блистери или 30x1, 50x1, 60x1 и 100x1 твърди капсули с удължено освобождаване в перфорирани блистери с единични дози

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Поради имunosупресивния ефект на такролимус, вдишването или директният контакт с кожата или лигавиците на праха, съдържащ се в капсулите, трябва да се избягва. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и изплакнете засегнатото око или очи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

EU/1/17/1244/001
EU/1/17/1244/002
EU/1/17/1244/003
EU/1/17/1244/004
EU/1/17/1244/005
EU/1/17/1244/006

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

EU/1/17/1244/007
EU/1/17/1244/008
EU/1/17/1244/009
EU/1/17/1244/010
EU/1/17/1244/011
EU/1/17/1244/012
EU/1/17/1244/013
EU/1/17/1244/014

Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

EU/1/17/1244/015
EU/1/17/1244/016
EU/1/17/1244/017
EU/1/17/1244/018
EU/1/17/1244/019
EU/1/17/1244/020

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

EU/1/17/1244/021
EU/1/17/1244/022
EU/1/17/1244/023
EU/1/17/1244/024
EU/1/17/1244/025
EU/1/17/1244/026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 декември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 05 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Германия

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovica 25
10 000 Zagreb
Хърватия

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov
747 70
Чешка република

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Полша

Teva Pharma S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
ES-50016 Zaragoza
Испания

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi Ut 13
4042 Debrecen
Унгария

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност(ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30x1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50x1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100x1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1244/001 30 капсули
EU/1/17/1244/002 30x1 капсули
EU/1/17/1244/003 50 капсули
EU/1/17/1244/004 50x1 капсули
EU/1/17/1244/005 100 капсули
EU/1/17/1244/006 100x1 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tacforius 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 0,5 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 0,5 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30x1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50x1 твърди капсули с удължено освобождаване
60 твърди капсули с удължено освобождаване
60x1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100x1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1244/007 30 капсули
EU/1/17/1244/008 30x1 капсули
EU/1/17/1244/009 50 капсули
EU/1/17/1244/010 50x1 капсули
EU/1/17/1244/011 60 капсули
EU/1/17/1244/012 60x1 капсули
EU/1/17/1244/013 100 капсули
EU/1/17/1244/014 100x1 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tacforius 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 1 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 1 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 3 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30x1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50x1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100x1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1244/015 30 капсули
EU/1/17/1244/016 30x1 капсули
EU/1/17/1244/017 50 капсули
EU/1/17/1244/018 50x1 капсули
EU/1/17/1244/019 100 капсули
EU/1/17/1244/020 100x1 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tacforius 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 3 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 3 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 5 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и понсо 4R. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули с удължено освобождаване
30x1 твърди капсули с удължено освобождаване
50 твърди капсули с удължено освобождаване
50x1 твърди капсули с удължено освобождаване
100 твърди капсули с удължено освобождаване
100x1 твърди капсули с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Веднъж дневно.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1244/021 30 капсули
EU/1/17/1244/022 30x1 капсули
EU/1/17/1244/023 50 капсули
EU/1/17/1244/024 50x1 капсули
EU/1/17/1244/025 100 капсули
EU/1/17/1244/026 100x1 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tacforius 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 5 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВА ТОРБИЧКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tacforius 5 mg капсули с удължено освобождаване
такролимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте всички капсули в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка и преди датата на изтичане срока на годност.

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Веднъж дневно.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване
Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

такролимус (tacrolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tacforius и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tacforius
3. Как да приемате Tacforius
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tacforius
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tacforius и за какво се използва

Tacforius съдържа активното вещество такролимус. То е имunosупресор. След трансплантация на орган (черен дроб, бъбрек) имунната система на Вашето тяло ще се опита да отхвърли новия орган. Tacforius се използва, за да контролира имунния отговор на Вашето тяло, позволявайки му да приеме трансплантирания орган.

Tacforius може да Ви бъде даден при започнало отхвърляне на Вашия трансплантиран черен дроб, бъбрек, сърце или друг орган, когато някое друго предишно лечение, на което сте били подложени, не е могло да контролира този имунен отговор след направената Ви трансплантация.

Tacforius се използва при възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tacforius

Не приемайте Tacforius

- ако сте алергични към такролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към сиролимус или към който и да е макролиден антибиотик (например еритромицин, кларитромицин, йозамицин).

Предупреждения и предпазни мерки

Както такролимус капсули с незабавно освобождаване (например Tacsi), така и Tacforius капсули с удължено освобождаване съдържат активното вещество такролимус. Tacforius капсули с удължено освобождаване, обаче, се приема веднъж дневно, докато капсулите с незабавно

освобождение се приемат два пъти дневно. Това е така, защото Tacforius капсули осигурява удължено освобождение (по-бавно освобождение за по-дълъг период от време) на такролимус. Tacforius капсули с удължено освобождение и такролимус капсули с незабавно освобождение не са взаимозаменяеми.

Говорете с Вашия лекар, или фармацевт, преди да приемете Tacforius:

- ако приемате някое от лекарствата, споменати по-долу в „Други лекарства и Tacforius“.
- ако имате или сте имали чернодробни проблеми.
- ако имате диария за повече от един ден.
- ако чувствате силна коремна болка, съпроводена със или без други симптоми, като тръпки, треска, гадене или повръщане.
- ако имате нарушение на електрическата активност на сърцето, наречено „QT-удължаване“.
- ако имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове, известно като тромботична микроангиопатия/тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете повишена температура, подкожни синини (които може да изглеждат като червени точки), необяснима умора, обърканост, пожълтяване на кожата или очите, намалено отделяне на урина, загуба на зрение и гърчове (вж. точка 4). Когато такролимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, рискът от развитие на тези симптоми може да се увеличи.

Моля, избягвайте да приемате растителни лекарства, например жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, тъй като това може да повлияе върху ефикасността и дозата на Tacforius, която трябва да получавате. При съмнение, моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди да приемате растителни продукти или лекарства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Ви Tacforius.

Трябва да поддържате постоянна връзка с лекуващия Ви лекар. През различни интервали Вашият лекар може да поиска да направи изследвания на кръв, урина, сърце, очи, за да назначи най-подходящата за Вас доза Tacforius.

Трябва да ограничите излагането си на слънце и УВ (ултравиолетови) лъчи, докато приемате Tacforius. Това се налага, защото имunosупресорите могат да увеличат риска от рак на кожата. Носете подходящо защитно облекло и използвайте слънцезащитни средства с висок фактор.

Предпазна мярка при работа:

Трябва да се избягва директен контакт с която и да е част на Вашето тяло, като например кожата или очите, или вдишване на праха, съдържащ се в капсулите. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и очите.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Tacforius при деца и юноши под 18 години.

Други лекарства и Tacforius

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не се препоръчва употребата на Tacforius с циклоспорин (друго лекарство, използвано за профилактика на отхвърляне на трансплантиран орган).

Ако трябва да посетите лекар, различен от Вашия специалист по трансплантология, кажете на лекаря, че приемате такролимус. Може да е необходимо Вашият лекар да се

консултира с Вашия специалист трансплантолог, ако трябва да използвате друго лекарство, което би могло да повиши или понижи нивото на такролимус в кръвта Ви.

Кръвните нива на Tacfgorius може да се променят от другите лекарства, които приемате, а кръвните нива на другите лекарства да се променят при употреба на Tacfgorius, което може да наложи прекъсване, увеличение или намаление на дозата Tacfgorius.

Някои пациенти имат повишени нива на такролимус в кръвта, докато приемат други лекарства. Това може да доведе до сериозни нежелани реакции, като например бъбречни проблеми, проблеми с нервната система и нарушения на сърдечния ритъм (вж. точка 4).

Ефект върху нивата на Tacfgorius в кръвта може да настъпи много скоро след започване на използването на друг лекарствен продукт, поради което може да е необходимо често продължително мониториране на нивото на Tacfgorius в кръвта Ви през първите няколко дни от започването на друго лекарство и често, докато продължава лечението с другия лекарствен продукт. Някои други лекарствени продукти може да доведат до понижаване на нивата на такролимус в кръвта, което може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания орган. По-специално трябва да информирате Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали лекарства като:

- противогъбични лекарства и антибиотици, по-специално така наречените макролидни антибиотици, използвани за лечение на инфекции, например кетоконазол, флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, клотримазол, изавуконазол, миконазол, каспофунгин, телитромицин, еритромицин, кларитромицин, йозамицин, азитромицин, рифампицин, рифабутин, изониазид и флуклоксацилин
- летермовир, използван за предотвратяване на заболяване, причинено от CMV (човешки цитомегаловирус)
- HIV-протеазни инхибитори (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), лекарството кобицистат за усилване на действието и комбинирани таблетки или HIV нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ефавиренц, етравирин, невирапин), използвани за лечение на HIV инфекция
- HCV-протеазни инхибитори (например телапревир, боцепревир, комбинацията омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир), използвани за лечение на хепатит С инфекция
- нилотиниб и иматиниб, иделализиб, церитиниб, кризотиниб, апалутамид, ензалутамид или митоган (използвани за лечение на определени видове рак)
- микофенолова киселина, използвана за потискане на имунната система, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантата
- лекарства за лечение на стомашна язва и киселинен рефлукс (например омепразол, лансопразол или циметидин)
- антиеметици, използвани за лечение на гадене и повръщане (например метоклопрамид)
- цизаприд или антиацидът магнезиево-алуминиев хидроксид, използвани за лечение на киселини в стомаха
- контрацептивни таблетки или друго хормонално лечение с етинилестрадиол, хормонално лечение с даназол
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (например нифедипин, никардипин, дилтиазем и верапамил)
- антиаритмични лекарства (амиодарон), използвани за контрол на аритмия (неравномерно биене на сърцето)
- лекарства, известни като “статини”, използвани за лечение на повишени холестерол и триглицериди
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци)
- метамизол, използван за лечение на болка и треска

- лекарствата преднизолон и метилпреднизолон от групата на кортикостероидите, използвани при лечение на възпаление или потискане на имунната система (например при отхвърляне на трансплантанта)
- нефазодон, използван за лечение на депресия
- растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или екстракти от *Schisandra sphenanthera*.

Информирайте Вашия лекар, ако сте на лечение за хепатит С. Лечението с лекарства за хепатит С може да промени функцията на черния Ви дроб и може да повлияе върху нивата на такролимус в кръвта. Нивата на такролимус в кръвта може да се понижат или да се повишат в зависимост от лекарствените продукти, предписани за хепатит С. Може да е необходимо Вашият лекар да мониторира внимателно нивата на такролимус в кръвта и да направи необходимите корекции на дозата на Tacforius, след като започнете лечение за хепатит С.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или трябва да приемате ибупрофен (използван при висока температура, възпаление и болка), антибиотици (ко-тримоксазол, ванкомицин или аминогликозидни антибиотици, като например гентамицин), амфотерицин В (използван за лечение на гъбични инфекции) или антивирусни средства (използвани за лечение на вирусни инфекции, например ацикловир, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет). Те могат да влошат проблеми с бъбреците или с нервната система, ако се използват заедно с Tacforius.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате сиролимус или еверолимус. Когато такрилимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, може да се увеличи рискът от развитие на тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4).

Вашият лекар трябва да знае също дали приемате калиеви добавки или определени диуретици, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност, хипертония или бъбречно заболяване (например амилорид, триамтерен или спиронолактон) или антибиотиците триметоприм или котримоксазол, които могат да повишат нивата на калий в кръвта Ви, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, например ибупрофен), използвани за лечение на повишена температура, възпаление и болка, антикоагуланти (лекарства, разреждащи кръвта) или перорални лекарства за диабет, докато приемате Tacforius.

Ако Ви се налага да се ваксинирате, моля информирайте предварително на Вашия лекар.

Tacforius с храна и напитки

Избягвайте консумацията на грейпфрут (и като сок) при лечение с Tacforius, защото може да повлияе на нивата му в кръвта.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Tacrolimus преминава в кърмата. Затова не трябва да кърмите, докато използвате Tacforius.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте или не работете с каквато и да е техника или машини, ако се чувствате замаяни или сънливи, или имате проблеми с яснотата на зрението след приема на Tacforius. Тези ефекти се наблюдават по-често, ако приемате Tacforius едновременно с алкохол.

Tacforius съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

Tacforius 5 mg капсули съдържа понсо 4R.

Това може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Tacforius

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Това лекарство трябва да Ви бъде предписано само от лекар с опит в лечението на трансплантирани пациенти.

Всеки път при получаване на рецептата проверявайте дали Ви е предписано същото лекарство, съдържащо такролимус, освен в случаите, когато Вашият специалист трансплантолог реши да го смени с друго лекарство, съдържащо такролимус. Това лекарство трябва да се приема веднъж дневно. Консултирайте се възможно най-бързо с Вашия лекар или фармацевт, ако видът на лекарството не е същият, както досега, или ако има промяна в предписаната доза, за да се уверите, че сте взели вярното лекарство.

Началната доза за предотвратяване отхвърлянето на Вашия трансплантиран орган ще се определи от Вашия лекар, изчислена според Вашето телесно тегло. Началните дневни дози непосредствено след трансплантацията обикновено са от порядъка на

0,10 mg - 0,30 mg/kg телесно тегло дневно

в зависимост от трансплантирания орган. Когато се лекува отхвърляне може да се използват същите дози.

Дозата зависи от Вашето общо състояние и от това какви други имunosупресивни лекарства приемате.

След началото на Вашето лечение с Tacforius ще Ви се правят чести кръвни изследвания от Вашия лекар, за да се определи точната доза. Впоследствие Вашият лекар ще изисква редовни кръвни изследвания, за да се определи правилната доза и да се адаптира дозата от време на време. Обикновено Вашият лекар намалява дозата Ви Tacforius, след като състоянието Ви се стабилизира. Той ще Ви каже колко точно капсули да приемате.

Трябва да приемате Tacforius всеки ден, докато се нуждаете от имunosупресия, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Трябва да имате постоянна връзка с Вашия лекар.

Tacforius се приема през устата веднъж дневно сутрин. Приемайте Tacforius на празен стомах или 2 до 3 часа след хранене. Изчакайте поне 1 час до следващото хранене. Приемайте капсулите веднага след изваждане от блистера. Капсулите се поглъщат **цели** с чаша вода.

Не поглъщайте сушителя, намиращ се в торбичката от фолио.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tacforius

Ако случайно сте приели твърде много капсули, незабавно се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Tacforius

Ако сте забравили да вземете капсулите сутринта, вземете ги възможно най-скоро в същия ден. Не вземайте двойна доза на следващата сутрин.

Ако сте спрели приема на Tacforius

Прекратяването на лечението с Tacforius може да увеличи риска от отхвърляне на Вашия трансплантиран орган. Не спирайте лечението си, докато лекарят не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Tacforius намалява защитните механизми (имунната система) на Вашето тяло, по тази причина тялото Ви не може да се бори толкова добре, колкото обикновено с инфекции. Следователно докато приемате Tacforius, може да сте по-податливи на инфекции. Някои инфекции могат да бъдат сериозни или да причинят смърт и могат да включват, инфекции причинени от бактерии, вируси, гъбички, паразити, или други инфекции.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция, включващи:

- Повишена температура, кашлица, зачервено гърло, чувство на слабост или общо неразположение
- Загуба на паметта, проблеми с мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение- това може да се дължи на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, която може да причини смърт (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или PML)

Могат да възникнат тежки нежелани реакции, включително алергични и анафилактични реакции. Съобщава се за поява на доброкачествени и злокачествени тумори вследствие лечение с Tacforius.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате или подозирате, че може да имате, някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Сериозни чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Стомашно-чревна перфорация: силна коремна болка, съпроводена с или без други симптоми, като студени тръпки, треска, гадене или повръщане.
- Недостатъчна функция на Вашия трансплантиран орган.
- Замъглено зрение.

Сериозни нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Тромботична микроангиопатия (увреждане на най-малките кръвоносни съдове), включително хемолитично-уремичен синдром, състояние със следните симптоми: малко или липсващо отделяне на урина (остра бъбречна недостатъчност), екстремна уморяемост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), прекомерно посиняване или кървене и признаци на инфекция.

Сериозни редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Тромботична тромбоцитопенична пурпура: състояние, включващо увреждане на най-малките кръвоносни съдове и характеризиращо се с треска и посиняване на кожата, които може да настъпят като червени точки с размер колкото върха на карфица, със или без необяснима екстремна уморяемост, обърканост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) със симптоми на остра бъбречна недостатъчност (малко или липсващо отделяне на урина), загуба на зрение и гърчове.
- Токсична епидермална некролиза: ерозии и мехури по кожа и лигавиците, червена оточна кожа, която може да се отделя на големи участъци от тялото.

- Слепота.

Сериозни много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Синдром на Стивънс-Джонсън: необяснима, широкоразпространена кожна болка, оток на лицето, сериозно състояние с мехури по кожата, устата, очите и гениталиите, уртикария, оток на езика, червен или лилав кожен обрив, който се разпростира, отделяне на участъци от кожата.
- *Torsades de pointes*: промяна в сърдечната честота, която може да бъде или да не бъде съпроводена със симптоми като болка в гръдния кош (стенокардия), прималвяване, световъртеж или гадене, сърцебиене (усещане на ударите на сърцето) и затруднено дишане.

Сериозни нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни): продължителна диария, треска или болки в гърлото.
- Доброкачествени и злокачествени тумори са съобщавани след лечение в резултат на имunosупресията.
- Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (много голямо намаление на броя на червените кръвни клетки), хемолитична анемия (намален брой на червените кръвни клетки поради прекомерно разрушаване на еритроцитите, съпроводено с уморяемост) и фебрилна неутропения (намаление броя на определен вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекции, което е придружено от треска). Не е известно точно колко често се появяват тези нежелани реакции. Вие може да нямате симптоми или в зависимост от тежестта на състоянието Вие може да имате: умора, апатия, извънредна бледост на кожата (пребледняване), задух, замаяност, главоболие, болка в гръдния кош и студени ръце и крака.
- Случаи на агранулоцитоза (силно намален брой на белите кръвни клетки, съпроводено с язви в устата, треска или инфекция(и)). Може да нямате симптоми или може да имате усещане за внезапно втрисане, тръпки и възпалено гърло.
- Алергични или анафилактични реакции със следните симптоми: внезапен сърбящ обрив (уртикария), оток на ръце, крака, глезени, лице, устни, уста или гърло (което може да предизвика затруднение при преглъщане или дишане) и Вие може да имате усещане, че ще припаднете.
- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES): главоболие, обърканост, промени в настроението, припадъци и нарушения на зрението. Това може да са признаци на състояние, известно като синдром на постериорна обратима енцефалопатия, което се съобщава при някои пациенти, лекувани с такролимус.
- Оптична невропатия (нарушение на зрителния нерв): проблеми със зрението, като например замъглено зрение, промени в цветното виждане, трудности при виждане на детайлите или ограничения в зрителното поле.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, може да настъпят също след приложение на Tacforius и могат да са сериозни:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Увеличена кръвна захар, захарен диабет, увеличено съдържание на калий в кръвта
- Трудно заспиване
- Треперене, главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Отклонения в показателите при изследвания на функцията на черния дроб
- Диария, гадене
- Бъбречни проблеми

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Намаление на броя на кръвните клетки (тромбоцити, червени или бели кръвни клетки), увеличение на броя на белите кръвни клетки, промени в броя на червените кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Намален магнезий, фосфат, калий, калций или натрий в кръвта, претоварване с течности, увеличена пикочна киселина или липиди в кръвта, понижен апетит, увеличена киселинност на кръвта, други промени на солите в кръвта (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Симптоми на безпокойство, обърканост и дезориентация, депресия, промени в настроението, кошмари, халюцинации, психични нарушения
- Припадъци, нарушения на съзнанието, изтръпване и мравучкане (понякога болезнено) на ръцете и краката, замаяност, нарушена способност за писане, нарушения на нервната система
- Увеличена чувствителност към светлина, очни нарушения
- Звънящ шум в ушите
- Намален приток на кръв в съдовете на сърцето, ускорен пулс
- Кървене, частично или пълно запушване на кръвоносни съдове, понижено кръвно налягане
- Задъхване, промени в белодробната тъкан, събиране на течност около белия дроб, възпаление на фаринкса, кашлица, грипоподобни симптоми
- Възпаления или язви, предизвикващи коремна болка или диария, стомашен кръвоизлив, възпаления или язви в устата, събиране на течност в корема, повръщане, коремни болки, нарушено храносмилане, запек, образуване на газове, подуване на корема, кашави изпражнения, стомашни проблеми
- Нарушения на жлъчния канал, пожълтяване на кожата поради чернодробни проблеми, увреждане на чернодробната тъкан и възпаление на черния дроб
- Сърбеж, обрив, косопад, акне, увеличено изпотяване
- Болки в ставите, крайниците, гърба и краката, мускулни спазми
- Недостатъчно функциониране на бъбреците, намалено образуване на урина, нарушено или болезнено уриниране
- Обща слабост, треска, задръжка на течности в тялото, болка и дискомфорт, увеличение на ензима алкална фосфатаза в кръвта, увеличение на телото, нарушено възприемане за температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Промени в кръвосъсирването, намаление броя на всички кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Обезводняване
- Понижени белтък или захар в кръвта, повишени фосфати в кръвта
- Кома, мозъчен кръвоизлив, мозъчен удар, парализа, мозъчни нарушения, аномалии в говора и речта, проблеми с паметта
- Помътняване на лещата на окото
- Нарушен слух
- Неравномерен сърдечен пулс, спиране на пулса, отслабена сърдечна дейност, нарушения на сърдечния мускул, уголемяване на сърдечния мускул, засилено сърцебиене, промени в ЕКГ, променена сърдечна честота и пулс
- Кръвен съсирек във вена на крайник, шок
- Затруднено дишане, нарушения в дихателните пътища, астма
- Запушване на черво, увеличение на ензима амилаза в кръвта, връщане на стомашно съдържимо в гърлото, забавено изпражнение на стомаха
- Кожно възпаление, чувство за парене при излагане на слънчева светлина
- Ставни нарушения
- Неспособност за уриниране, болезнена менструация и променено менструално кървене
- Мултиорганна недостатъчност, грипоподобно заболяване, увеличена чувствителност към топлина и студ, чувство за натиск в гърдите, усещане за нервност или дискомфорт, повишаване на ензима лактатдеhidрогеназа в кръвта, загуба на тегло

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Малки кръвоизливи по кожата, дължащи се на кръвни съсиреци
- Увеличена мускулна скованост
- Глухота
- Събиране на течност около сърцето
- Остър задух
- Образуване на киста в панкреаса
- Проблеми с кръвоснабдяването на черния дроб
- Сериозно заболяване с образуване на мехури по кожата, устата, очите и половите органи, увеличено окосмяване
- Жажда, припадък, стягане в гърдите, чувство за намалена подвижност, язва

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Мускулна слабост
- Промени при образно изследване на сърцето
- Чернодробна недостатъчност
- Болезнено уриниране с кръв в урината
- Увеличение на мастната тъкан

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tacforius

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Използвайте всички твърди капсули с удължено освобождаване в срок от 1 година след отваряне на алуминиевата обвивка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tacforius

- Активното вещество е такролимус.
Всяка капсула Tacforius 0,5 mg съдържа 0,5 mg такролимус (като монохидрат).
Всяка капсула Tacforius 1 mg съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).
Всяка капсула Tacforius 3 mg съдържа 3 mg такролимус (като монохидрат).

Всяка капсула Tacforius 5 mg съдържа 5 mg такролимус (като монохидрат).

- Другите съставки са:

Капсулно съдържимо

Хипромелоза 2910, етилцелулоза, лактоза, магнезиев стеарат.

Капсулна обвивка

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване: червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), желатин.

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване: червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), черен железен оксид (E172), понсо 4R (E124), желатин.

Печатно мастило

Шеллак, пропиленгликол, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид.

Как изглежда Tacforius и какво съдържа опаковката

Tacforius 0,5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху светложълтото капаче на капсулата и „0.5 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху бялото капаче на капсулата и „1 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 3 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху светлооранжевото капаче на капсулата и „3 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 5 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Твърди желатинови капсули с отпечатано „TR“ върху сивкаво-червеното капаче на капсулата и „5 mg“ върху светлооранжевото тяло на капсулата.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg капсули с удължено освобождаване

Предлага се в блистери или перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 капсули в защитна торбичка от фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50 и 100 твърди капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30x1, 50x1 and 100x1 капсули с удължено освобождаване са налични като перфорирани блистери с единични дози.

Tacforius 1 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Предлага се в блистери или перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 капсули в защитна торбичка от фолио, с включен сушител. Опаковките с 30, 50, 60 и 100 капсули с удължено освобождаване са налични като блистери, а опаковките с 30x1, 50x1, 60x1 и 100x1 капсули с удължено освобождаване са налични като перфорирани блистери с единични дози.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Нидерландия

Производител

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Германия

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Хърватия

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, с.р. 305
Орава-Комárov
74770
Чешка република

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Полша

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica,
ES-50016 Zaragoza
Испания

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Унгария

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Тел/Тел: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Тел/Тел: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal

Norge

Teva Norway AS

Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Nordic Pharma, S.A.U.
Tel.: +34 916404041

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.