

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacforius 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacforius 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
Tacforius 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,5 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 53,725 mg laktózy.

Tacforius 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 107,45 mg laktózy.

Tacforius 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 322,35 mg laktózy.

Tacforius 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 537,25 mg laktózy a 0,0154 mg barviva Ponceau 4R.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním (tobolka s prodlouženým uvolňováním)

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s potiskem „TR“ na světle žlutém víčku tobolky a „0,5 mg“ na světle oranžovém těle tobolky.

Tacforius 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s potiskem „TR“ na bílém víčku tobolky a „1 mg“ na světle oranžovém těle tobolky.

Tacforius 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s potiskem „TR“ na světle oranžovém víčku tobolky a „3 mg“ na světle oranžovém těle tobolky.

Tacforius 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Želatinové tobolky s potiskem „TR“ na šedo-červeném víčku tobolky a „5 mg“ na světle oranžovém těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců ledvinového nebo jaterního alogenního štěpu.

Léčba v případě rejekce alogenního štěpu nereagujícího na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tacforius je perorální forma takrolimu určená k podávání jednou denně. Léčba přípravkem Tacforius vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci.

Různé perorální formy takrolimu nemají být zaměňovány bez klinického dohledu. Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých perorálních forem takrolimu s odlišnými distribučními charakteristikami je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků, včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese, v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka na transplantologii (viz body 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny níže, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Tacforius běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Tacforius musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

U pacientů po transplantaci ledvin nebo jater *de novo* byla 1. den hodnota AUC₀₋₂₄ takrolimu při shodných dávkách u tobolek s prodlouženým uvolňováním o 30 %, resp. 50 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním. Do 4. dne byla systémová expozice vycházející z měření minimálních hladin u pacientů po transplantaci ledvin i jater u obou forem podobná. Během prvních dvou týdnů po transplantaci se u přípravku Tacforius doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby se zajistila adekvátní expozice léku v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Tacforius trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu.

Aby se zabránilo rejekci transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze

tedy stanovit maximální délku perorálního podávání.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Léčbu přípravkem Tacforius je třeba začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání má být zahájeno do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Tacforius obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit současnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Tacforius. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a vyžadovat další úpravu dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Léčbu přípravkem Tacforius je třeba začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den podanou v jedné dávce ráno. Podávání má být zahájeno přibližně 12-18 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

V potransplantačním období se dávky přípravku Tacforius obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit současnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii přípravkem Tacforius. Potransplantační změny stavu pacienta mohou změnit farmakokinetiku takrolimu a vyžadovat další úpravu dávky.

Konverze pacientů léčených tobolkami s okamžitým uvolňováním takrolimu na Tacforius

U pacientů – příjemců alotransplantátu, kteří jsou na udržovací léčbu tobolkami s okamžitým uvolňováním podávanými dvakrát denně a u nichž je nutný převod na Tacforius jednou denně, má být tento převod proveden v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky. Tacforius se užívá ráno.

U stabilizovaných pacientů převáděných z tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu (podávaných 2x denně) na tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu (podávané jednou denně) v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky byla u tobolek s prodlouženým uvolňováním takrolimu systémová expozice takrolimu (AUC_{0-24}) přibližně o 10 % nižší než u tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u tobolek s prodlouženým uvolňováním takrolimu podobný jako u tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu. Při konverzi z tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu na tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Tacforius mají být minimální hladiny takrolimu měřeny před konverzí a během 2 týdnů po konverzi. Po konverzi je třeba monitorovat minimální hladiny takrolimu a v případě potřeby provést úpravu dávky tak, aby se udržela podobná systémová expozice. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Převádění pacientů z léčby založené na cyklosporinu na léčbu založenou na takrolimu je nutné provádět opatrně (viz body 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Léčba přípravkem Tacforius má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné podávání takrolimu odložit. V praxi byla léčba takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně léčby je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity, jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8), může být nutné dávku přípravku Tacforius snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater

Konverze z jiných imunosupresiv na Tacforius podávaný jednou denně má být zahájena počáteční perorální dávkou doporučenou u transplantace ledvin, resp. jater, pro profylaxi rejekce transplantátu.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce

Dospělým pacientům převáděným na Tacforius má být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den jednou denně, a to ráno.

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Ačkoliv nejsou s tobolekami s prodlouženým uvolňováním takrolimu žádné klinické zkušenosti u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva, toboleky s okamžitým uvolňováním takrolimu byly u pacientů po transplantaci plic používány v počáteční perorální dávce 0,10-0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerance u každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v plné krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v plné krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{24}) a systémovou expozicí (AUC_{0-24}) je u obou forem – tobolek s prodlouženým i okamžitým uvolňováním takrolimu – obdobný.

V potransplantačním období mají být monitorovány minimální hladiny takrolimu v krvi. Stanovení minimálních hladin takrolimu v krvi se má provádět přibližně 24 hodin po podání přípravku Tacforius, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu v krvi je třeba rovněž pečlivě monitorovat po konverzi z tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu na Tacforius, při změnách dávky, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v plné krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny takrolimu je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování přípravku Tacforius dosáhne cílového ustáleného stavu.

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v krvi udržuje pod hodnotou 20 ng/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. V průběhu následné udržovací léčby byly hodnoty krevní koncentrace u pacientů po transplantaci jater, ledvin i srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny takrolimu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se však

doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně sériového stanovení koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černošští pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací.

Starší pacienti

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších pacientů mělo upravovat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tacforius u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Dostupné jsou omezené údaje, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Tacforius je perorální forma takrolimu podávaná jednou denně. Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Tacforius v jedné ranní dávce. Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním přípravku Tacforius je třeba užít ihned po vyjmutí z blistru. Pacienty je třeba upozornit, aby nepolykali vysoušedlo. Tobolky mají být spolknuty celé s tekutinou (nejlépe vodou).

Obecně se má Tacforius užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před nebo 2-3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2). Pokud pacient zjistí, že si zapomněl vzít ranní dávku, má dávku užít co nejdříve během téhož dne. Nemá užít dvojnásobnou dávku příští ráno.

U pacientů, kteří nemohou v období těsně po transplantaci užívat perorální formu, lze léčbu takrolimem zahájit intravenózně (viz souhrn údajů o přípravku pro takrolimus 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) v dávce, která má činit přibližně 1/5 dávky doporučené v příslušné indikaci pro perorální formu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Byly pozorovány lékové chyby včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem specialisty na transplantaci (viz body 4.2 a 4.8).

Tacforius se nedoporučuje podávat dětem do 18 let vzhledem k omezeným údajům o bezpečnosti a/nebo účinnosti.

Klinická data k léčbě rejekce alotransplantátu rezistentní na jiná imunosupresiva u dospělých pacientů nejsou pro formu takrolimu s prodlouženým uvolňováním dosud k dispozici.

Klinická data pro profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců srdečního alogenního štěpu nejsou pro formu takrolimu s prodlouženým uvolňováním dosud k dispozici.

V iniciační potransplantační fázi má být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, elektrolyty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba zvážit příslušnou úpravu imunosupresivního režimu.

Látky s potenciálem k interakcím

Inhibitory nebo induktory CYP3A4 se smí podávat současně s takrolimem pouze po konzultaci s odborníkem na transplantologii, a to vzhledem k možným k lékovým interakcím vedoucím k závažným nežádoucím účinkům, včetně rejekce nebo toxicity (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání s inhibitory CYP3A4 může zvýšit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně nefrotoxicity, neurotoxicity a prodloužení QT intervalu. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin nebo josamycin) spolu s takrolimem. Pokud je nevyhnutelné, je třeba hladiny takrolimu v krvi pravidelně sledovat, počínaje od prvních dnů současného podávání pod dohledem odborníka na transplantologii, a v případě nutnosti jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin, EKG včetně QT intervalu a klinický stav pacienta. Úpravu dávky je třeba provést na základě okolností individuálních pro každého pacienta. V době zahájení léčby může být nutné okamžité snížení dávky (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání inhibitorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

Induktory CYP3A4

Současné podávání s induktory CYP3A4 může snížit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k vyššímu riziku rejekce transplantátu. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání takrolimu se silnými induktory CYP3A4 (jako rifampicin, fenytoin a karbamazepin). Pokud je nevyhnutelné, musí být od prvních dnů současného podávání pravidelně sledovány hladiny takrolimu v krvi pod dohledem odborníka na transplantologii a v případě nutnosti jeho dávka přizpůsobena tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci štěpu (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání induktorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

P-glykoprotein

Při současném podávání takrolimu s přípravky, které inhibují P-glykoprotein, je třeba postupovat opatrně, protože může dojít ke zvýšení hladin takrolimu. Je třeba pečlivě sledovat hladiny takrolimu v plné krvi a klinický stav pacienta. Může být nutná úprava dávky takrolimu (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních koncentrací takrolimu a snížení klinického účinku takrolimu, nebo ke zvýšení krevních koncentrací takrolimu a riziku toxicity takrolimu, je třeba se vyhnout užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nebo jiných rostlinných přípravků, při podávání takrolimu (viz bod 4.5).

Jiné interakce

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu. Pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek draslíku a draslík šetřících diuretik (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s látkami, o nichž je známo, že mají neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Vakcinace

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout podávání vakcín se živými oslabenými kmeny.

Nefrotoxicita

Takrolimus může vyvolat poruchu funkce ledvin u pacientů po transplantaci. Akutní poškození ledvin může bez patřičného zásahu přejít do chronického postižení ledvin. Pacienty s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat, protože může být nutné snížení dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity se může zvýšit při současném podávání s jinými nefrotoxickými léky (viz bod 4.5). Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je nutno pečlivě sledovat minimální hladinu takrolimu v krvi a funkci ledvin a při výskytu nefrotoxicity zvážit snížení dávky.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, je třeba zvážit adekvátní léčbu ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjemových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu monitorovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených takrolimem s okamžitým uvolňováním pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie; ty se mohou vyskytnout i u takrolimu s prodlouženým uvolňováním. Většina takových případů byla reverzibilní a docházelo k nim tehdy, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů s výraznou imunosupresí je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Tacforius nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit *torsades de pointes*. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, včetně pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a dysbalancemi elektrolytů. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitantní medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává dysbalance elektrolytů nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfotické protilátky (např. basiliximab, daklizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen, viral capsid antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Tacforius ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, má být vystavení slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým ochranným faktorem.

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy včetně takrolimu mají zvýšené riziko infekcí včetně oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako CMV infekce, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (například reaktivaci hepatitidy B a C a de novo infekci, jakož i hepatitidy E, která může přejít do chronické formy). Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům včetně rejekce štěpu. Je třeba, aby lékař bral tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo s neurologickými příznaky. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, záchvaty a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a výskytu záchvatů a okamžité přerušování systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostroty, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole. V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) (včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotické trombocytopenické purpury (TTP))

Diagnóza TMA včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotické trombocytopenické purpury (TTP) může někdy vést k renálnímu selhání nebo fatálnímu výsledku a je třeba s ní počítat u pacientů s hemolytickou anémií, trombocytopenií, únavou, kolísavými neurologickými projevy, poruchou funkce ledvin a horečkou. Pokud je diagnostikována TMA je nutné okamžitě zahájit léčbu a ošetřující lékař má zvážit přerušování podávání takrolimu.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie (včetně hemolyticko-uremického syndromu a trombotické trombocytopenické purpury).

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA, jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA.

Zvláštní populace

Zkušenosti u pacientů jiné než bílé populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

- *Laktóza*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

- *Ponceau 4R*

Může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Současné užívání léčivých přípravků nebo léků rostlinného původu, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi. Stejně tak může přerušení podávání takových léčivých přípravků nebo léků rostlinného původu ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, a tím i hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické studie ukázaly, že zvýšení hladin takrolimu v krvi při současném podávání s inhibitory CYP3A4 je hlavně důsledkem zvýšení perorální biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance není výrazný.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, a to pod dohledem odborníka na transplantologii, stejně jako sledovat funkci štěpu, prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, včetně neurotoxicity, pokud jsou současně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus CYP3A4 a v případě nutnosti upravit nebo přerušit podávání takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz body 4.2 a 4.4). Stejně tak je třeba pacienty sledovat, pokud je jim podáván takrolimus současně s jinými látkami, které mají vliv na CYP3A4, protože účinky na expozici takrolimu tak mohou být zesíleny nebo potlačeny.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus, jsou uvedeny v tabulce níže. Uvedené příklady lékových interakcí nelze považovat za kompletní nebo vyčerpávající a v případě jakéhokoli léku, který je podáván současně s takrolimem, je nutné následovat informace o daném přípravku týkající se cesty metabolismu, interakcí, potenciálních rizik a specifických opatření, které je třeba vzít v potaz při současném podávání.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) (viz bod 4.4).	Vyvarujte se grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.
Cyklosporin	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky.	Simultánního používání cyklosporinu a takrolimu je třeba se vyvarovat (viz bod 4.4).
Přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxické nebo neurotoxické účinky: aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSA, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Může zesílit nefrotoxické nebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, sledujte funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.
Silné inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidová antibiotika (např. telithromycin, troleandomycin, klarithromycin, josamycin), inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), inhibitory HCV proteáz (např. telaprevir, boceprevir a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem při užívání s dasabuvirem i bez něj), nefazodon, látka k optimalizaci farmakokinetiky kobicistat a inhibitory kinázy idelalisib a ceritinib. Silné interakce byly také pozorovány u makrolidového antibiotika erythromycinu.	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. nefrotoxicita, neurotoxicita, prodloužení QT intervalu), které vyžadují pečlivé sledování (viz bod 4.4). Může dojít k rychlému a prudkému zvýšení hladiny takrolimu již během 1-3 dnů po současném podávání, a to navzdory okamžitému snížení dávky takrolimu. Celková expozice takrolimu se může zvýšit > 5krát. Při podávání v kombinaci s ritonavirem se expozice takrolimu může zvýšit > 50krát. Téměř u všech pacientů může být vyžadováno snížení dávky takrolimu a může být nezbytné i dočasné vysazení takrolimu. Účinek na koncentrace takrolimu v krvi může přetrvávat po dobu několika dnů od ukončení současného podávání.	Doporučuje se vyhnout se současnému podávání. Pokud je současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 nevyhnutelné, zvažte vynechání dávky takrolimu v den zahájení podávání silného inhibitoru CYP3A4. Podávání takrolimu obnovte následující den ve snížené dávce podle koncentrace takrolimu v krvi. Změny v dávce takrolimu a/nebo ve frekvenci dávkování je třeba provádět individuálně, tedy v případě potřeby upravit na základě minimálních koncentrací takrolimu, které je třeba zhodnotit na začátku léčby, často sledovat v jejím průběhu (počínaje od prvních dnů) a znovu zhodnotit po ukončení podávání inhibitoru CYP3A4. Po jeho ukončení se vhodná dávka a dávkování řídí koncentracemi takrolimu v krvi. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Středně silné nebo slabé inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidová antibiotika (např. azithromycin), blokátory kalciového kanálu (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotika elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir, antivirotikum proti CMV letermovir a inhibitory tyrosinkinázy nilotinib, krizotinib a imatinib a (čínské) rostlinné přípravky obsahující extrakt z rostliny <i>Schisandra sphenanthera</i>	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) (viz bod 4.4). Může dojít k rychlému zvýšení hladiny takrolimu.	Pravidelně sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi, počínaje od prvních pár dnů současného podávání. V případě nutnosti snižte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
<i>In vitro</i> bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory metabolismu takrolimu: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, chinidin, tamoxifen.	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) (viz bod 4.4).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti snižte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan nebo třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce (viz bod 4.4). Maximálního účinku na koncentrace takrolimu v krvi lze dosáhnout za 1-2 týdny po současném podávání. Tento účinek může přetrvávat po dobu 1-2 týdnů od ukončení léčby.	Doporučuje se vyhnout se současnému podávání. Pokud je nevyhnutelné, u pacientů může být vyžadováno zvýšení dávky takrolimu. Změny v dávce takrolimu je třeba provádět individuálně, tedy v případě potřeby upravit na základě minimálních koncentrací takrolimu, které je třeba zhodnotit na začátku léčby, sledovat je často po celou dobu léčby (počínaje od prvních dnů) a znovu je zhodnotit po ukončení podávání induktoru CYP3A4. Po ukončení podávání induktoru CYP3A4 může být nutné dávku takrolimu postupně upravit. Pečlivě sledujte funkci štěpu.

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Středně silné induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Slabé induktory CYP3A4: flukloxacilin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce (viz bod 4.4).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kasprofungin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce. Mechanismus interakce nebyl zatím potvrzen.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Při současném užívání takrolimu a kanabidiolu byly hlášeny zvýšené hladiny takrolimu v krvi. To může být způsobeno inhibicí střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti takrolimu.	Při současném podávání takrolimu a kanabidiolu je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu (viz body 4.2 a 4.4).
Přípravky, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám, např.: NSAID, perorální antikoagulancia nebo perorální antidiabetika	Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Je třeba uvážit možné interakce s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu (viz bod 4.2).
Prokinetika: metoklopramid, cimetidin a hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxická, prodloužení QT intervalu).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti snižte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci ledvin, prodloužení QT intervalu na EKG a jiné nežádoucí účinky.
Udržovací dávky kortikosteroidů	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce (viz bod 4.4).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu (viz bod 4.2). Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Vysoká dávka prednisolonu nebo methylprednisolonu	Při podávání k léčbě akutní rejekce může mít vliv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšení nebo snížení).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.
Léčba přímo působícími antiviroty (DAA)	Může mít vliv na farmakokinetiku takrolimu způsobený změnami ve funkci jater během léčby DAA v souvislosti s clearance viru hepatitidy. Může dojít ke snížení hladin takrolimu v krvi. Potenciál některých DAA k inhibici	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu, aby byla nadále zajištěna jeho účinnost a bezpečnost.

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
	CYP3A4 však může tento účinek potlačit nebo vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi.	

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko výskytu trombotické mikroangiopatie (včetně hemolyticko-uremického syndromu a trombotické trombocytopenické purpury) (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může zapříčinit hyperkalémii nebo může zvýšit již existující hyperkalémii, je třeba vyvarovat se vysokého příjmu draslíku nebo podávání diuretik šetřících draslík (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) (viz bod 4.4). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími přípravky zvyšujícími hladinu draslíku jako například trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že účinkuje jako diuretikum šetřící draslík stejně jako amilorid. Doporučuje se důsledná kontrola hladiny draslíku.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků. Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje, a pokud se takrolimus podává pacientům, kteří předtím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšenou expozici těmto hormonům, je třeba zvláštní opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze zkoušek na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas pentobarbitalu a antipyrinu.

Kyselina mykofenolová. U pacientů léčených současně kyselinou mykofenolovou a cyklosporinem je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léčivé látky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout podávání vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje u žen ukazují, že takrolimus prochází placentou. Existuje riziko hyperkalemie u novorozenců (např. incidence u novorozenců 7,2 %, tj. 8 ze 111), která má tendenci se spontánně upravit. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud je tato léčba nutná, neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný přínos ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se

doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí účinky takrolimu (zvláště vliv na ledviny).

Výsledky neintervenci poregistrační studie bezpečnosti [EUPAS37025]

Poregistrační studie bezpečnosti analyzovala 2 905 těhotenství z Mezinárodního registru těhotenství po transplantaci (TPRI; Transplant Pregnancy Registry International) a hodnotila výsledky u žen léčených takrolimem (383 hlášených prospektivně, včetně 247 pacientek po transplantaci ledviny a 136 pacientek po transplantaci jater) a u žen užívajících jiná imunosupresiva. Na základě omezených údajů (289 prospektivně hlášených těhotenství exponovaných takrolimem v 1. trimestru) výsledky studie nenaznačují zvýšené riziko závažných malformací. U žen léčených takrolimem byla pozorována vyšší prevalence spontánních potratů ve srovnání s alternativními imunosupresivy. U pacientek po transplantaci ledviny byla rovněž mezi ženami léčenými takrolimem zaznamenána vyšší prevalence preeklampsie. Celkově však nebyly k dispozici dostatečné důkazy pro vyvození závěrů o riziku těchto výsledků. Mezi pacientkami po transplantaci ledvin a jater vystavenými takrolimu bylo 45 % – 55 % živě narozených dětí předčasně narozených, přičemž 75 % – 85 % z nich mělo vzhledem ke gestačnímu věku normální porodní hmotnost. Podobné výsledky byly pozorovány i u jiných imunosupresiv, i když závěrům brání omezené množství údajů.

U potkanů a králíků vykazuje takrolimus embryofetální toxicitu, a to v dávkách, které jsou toxické pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje získané ve studiích u člověka dále potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Protože se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, nemají ženy v době užívání přípravku Tacforius kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je takrolimus podáván současně s alkoholem.

Studie hodnotící účinky takrolimu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivy často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Seznam nežádoucích účinků uvedených v tabulce

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních vysoce účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, mykotických, protozoálních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce.

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tobolek s prodlouženým uvolňováním takrolimu byly hlášeny případy infekce CMV, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignit kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté:	anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté:	koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení, trombotická mikroangiopatie
vzácné:	trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo:	čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie, febrilní neutropenie.

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné:	hirsutismus.
---------	--------------

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté:	diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté:	metabolické acidózy, abnormality jiných elektrolytů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté:	dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie.

Psychiatrické poruchy

velmi časté:	insomnie
časté:	zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy a změny nálady, noční můry
méně časté:	psychotické poruchy.

Poruchy nervového systému

velmi časté:	bolest hlavy, tremor
časté:	poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestezie a dysestezie, zhoršené psaní
méně časté:	encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, abnormality mluvy a jazyku, obrna a paréza, amnézie
vzácné:	hypertonie
velmi vzácné:	myastenie
není známo:	syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES).

Poruchy oka

časté: poruchy oka, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta
vzácné: slepota
není známo: neuropatie zrakového nervu.

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus
méně časté: hypoakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu.

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitace
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: *torsades de pointes*.

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: poruchy parenchymu plic, dyspnoe, pleurální výpotek, kašel, faryngitida, nazální kongesce a záněty
méně časté: respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné: syndrom akutní respirační tísně.

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: průjem, nauzea
časté: gastrointestinální známky a příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické známky a příznaky, flatulence, plynatost a distenze, řídká stolice
méně časté: akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné: pankreatická pseudocysta, subileus.

Poruchy jater a žlučových cest

časté: poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitida, cholestáza a ikterus
vzácné: venookluzivní choroba jater, trombóza arteria hepatica
velmi vzácné: selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

časté: vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté: dermatitida, fotosenzitivita
vzácné: toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

časté: artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté: kloubní poruchy
vzácné: snížená pohyblivost.

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté: porucha funkce ledvin
časté: renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky poškození močového měchýře a uretry
méně časté: hemolyticko-uremický syndrom, anurie
velmi vzácné: nefropatie, hemoragická cystitida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté: dysmenorea a děložní krvácení.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: horečnaté poruchy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty
méně časté: onemocnění podobající se chřipce, pocit nervozity, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
vzácné: pád, vřed, tíseň na hrudi, žízeň
velmi vzácné: zvýšení množství tukové tkáně.

Vyšetření

velmi časté: abnormální funkční jaterní testy
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté: zvýšená amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená laktát-dehydrogenáza v krvi
velmi vzácné: abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

časté: primární dysfunkce štetpu.

Byly pozorovány lékové chyby včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. V této souvislosti byla hlášena řada případů rejekce transplantátu (četnost nelze z dostupných údajů určit).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest v končetinách byla popsána v řadě publikovaných kazuistik jako součást syndromu bolesti vyvolané inhibitory kalcineurinu (CIPS). Obvykle se jedná o bilaterální a symetrickou, těžkou a vzestupnou bolest v dolních končetinách a může být spojena se supratherapeutickými hladinami takrolimu. Tento syndrom může reagovat na snížení dávky takrolimu. V některých případech bylo nutné přejít na alternativní imunosupresi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Bylo hlášeno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, sérového kreatininu a alaninaminotransferázy. Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpurná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erytrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukci toxických koncentrací takrolimu

efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12-takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů cytokinů.

Takrolimus je silné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*.

Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokinů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Výsledky z klinických studií s takrolimem podávaným jednou denně – tobolky s prodlouženým uvolňováním

Transplantace jater

Účinnost a bezpečnost tobolek s prodlouženým a tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu, u obou v kombinaci s kortikosteroidy, byla porovnávána u 471 *de novo* příjemců jaterního transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 32,6 % ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu (n = 237) a 29,3 % ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu (n = 234). Rozdíl v účinnosti léčby (tobolky s prodlouženým uvolňováním – tobolky s okamžitým uvolňováním) činil 3,3 % (95% interval spolehlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 89,2 % ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu a 90,8 % ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu. Ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu zemřelo 25 pacientů (14 žen, 11 mužů) a ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu 24 pacientů (5 žen, 19 mužů). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 85,3 % (tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu) a 85,6 % (tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu) pacientů.

Transplantace ledvin

Účinnost a bezpečnost tobolek s prodlouženým a tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu, u obou v kombinaci s mofetil-mykofenolátem (MMF) a kortikosteroidy, byla porovnávána u 667 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Četnost biopsií potvrzené akutní rejekce v období prvních 24 týdnů po transplantaci byla 18,6 % ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu (n = 331) a 14,9 % ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu (n = 336). Rozdíl v účinnosti léčby (tobolky s prodlouženým uvolňováním – tobolky s okamžitým uvolňováním) činil 3,8 % (95% interval spolehlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podíl pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byl 96,9 % ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu a 97,5 % ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu. Ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu zemřelo 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu 8 pacientů (3 ženy, 5 mužů).

Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 91,5 % (tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu) a 92,8 % (tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu) pacientů.

Účinnost a bezpečnost tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu, cyklosporinu a tobolek s prodlouženým uvolňováním takrolimu, u všech v kombinaci s protilátkovou indukcí basiliximabem, MMF a kortikosteroidy, byla porovnávána u 638 *de novo* příjemců ledvinového transplantátu. Incidence selhání léčby po 12 měsících (definovaného jako smrt, ztráta štěpu, biopsií potvrzená akutní rejekce nebo nemožnost dalšího sledování pacienta) byla 14,0 % ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu (n = 214), 15,1 % ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu (n = 212) a 17,0 % ve skupině cyklosporinu (n = 212). Rozdíl v účinnosti léčby činil -3,0 % (tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu – cyklosporin) (95,2% interval spolehlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) při srovnání tobolek s prodlouženým uvolňováním takrolimu s cyklosporinem a -1,9 % (tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu – cyklosporin) (95,2% interval spolehlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) při srovnání tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu s cyklosporinem. Podíly pacientů s dvanáctiměsíčním přežitím byly následující: 98,6 % (tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu), 95,7 % (tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu) a 97,6 % (cyklosporin). Ve skupině užívající tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu zemřeli 3 pacienti (všichni byli muži), ve skupině užívající tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu 10 pacientů (3 ženy, 7 mužů) a v cyklosporinové skupině 6 pacientů (3 muži a 3 ženy). Dvanáctiměsíčního přežití štěpu bylo dosaženo u 96,7 % (tobolky s prodlouženým uvolňováním takrolimu), 92,9 % (tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu) a 95,7 % (cyklosporin) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost tobolek s okamžitým uvolňováním takrolimu podávaných dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V prospektivních studiích byl účinek perorálního takrolimu ve formě tobolek s okamžitým uvolňováním jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil perorálního takrolimu ve formě tobolek s okamžitým uvolňováním v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byly tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu použity jako primární léčba u transplantací jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie s perorálním takrolimem ve formě tobolek s okamžitým uvolňováním se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodné randomizace 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rozmezí 10 až 20 ng/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo v uvedeném pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 paciento-dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod) než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida se rozvinula u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny (p = 0,025). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem (n = 13) než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin (n = 2) (p = 0,02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

V další dvoucentrické studii bylo randomizováno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 pacientů do

cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rozmezí 12 až 15 ng/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobnou četnost přežití. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií uvedla významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie s perorálním takrolimem ve formě tobolek s okamžitým uvolňováním zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo 103 randomizováno k užívání takrolimu a 102 k užívání cyklosporinu. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin 8 až 15 ng/ml pátého dne a 5 až 10 ng/ml po šestém měsíci. Přežití transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu (91,3 %) než u cyklosporinu (74,5 %) ($p < 0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze u 6 pacientů léčených takrolimem bylo nutné převedení na alternativní léčbu.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie s jedním centrem o použití perorálního takrolimu ve formě tobolek s okamžitým uvolňováním k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednison, byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu v této indikaci během let přispěla řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu (antagonisty interleukinu 2), nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami 10 až 15 ng/ml a nejnověji také ozařování alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je dostupný takrolimus rychle absorbován. Tacforius je forma takrolimu s prodlouženým uvolňováním; vyznačuje se tedy prodlouženým perorálním absorpčním profilem s průměrným časem k dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 hodiny (t_{max}).

Absorpce je variabilní a průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (forma tobolek s okamžitým uvolňováním) leží v rozmezí 20-25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 %-43 %). Perorální biologická dostupnost tobolek takrolimu s prodlouženým uvolňováním se snižuje, pokud je podán po jídle. Jak rychlost, tak rozsah absorpce tobolek takrolimu s prodlouženým uvolňováním se snižuje, je-li přípravek podáván s jídlem.

Tok žluči neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Tacforius lze tedy zahájit perorálně.

U tobolek takrolimu s prodlouženým uvolňováním existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus silně váže (> 98,8 %) na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselý glykoprotein. Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1 300 l (u zdravých subjektů). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Biotransformace

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4 (CYP3A4) a cytochromem P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen v nízkých koncentracích pouze jeden z neaktivních metabolitů. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých subjektů byla celková tělesná clearance stanovená z koncentrace v plné krvi v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. v uvedeném pořadí. Předpokládá se, že faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy, mohou být odpovědné za vyšší hodnoty clearance pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých subjektů je průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů bylo pozorováno prodloužení QTc intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze/bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 ng/ml, což je více než 6násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití tobolek s prodlouženým uvolňováním takrolimu při transplantaci v klinické praxi.

U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Ethylcelulosa
Hypromelosa 2910
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

Obal tobolek

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatina

Tacforius 5 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Černý oxid železitý (E 172)
Ponceau 4R (E 124)
Želatina

Potiskový inkoust

Šelak
Propylenglykol
Černý oxid železitý (E 172)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s PVC (polyvinylchlorid). Sondy, injekční stříkačky nebo jiná zařízení, která se používají k přípravě suspenze z obsahu tobolek přípravku Tacforius, nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

Tacforius 0,5 mg/1 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

2 roky

Tacforius 3 mg/5 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

30 měsíců

Po otevření hliníkového váčku: 1 rok

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Transparentní PVC/PVDC/Al blistr nebo perforovaný blistr jednodávkový vložený do Al váčku obsahujícího vysoušedlo, 10 tobolek v blistru.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Velikost balení: 30, 50 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Tacforius 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Velikost balení: 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním v blistru nebo 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vzhledem k imunosupresivním účinkům takrolimu je třeba se v případě prášku obsaženého v tobolkách vyvarovat inhalace nebo přímého kontaktu s kůží či sliznicemi. Pokud k takovému kontaktu dojde, kůži omyjte a postižené oko či oči vypláchněte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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 tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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 tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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 tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 5 srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Německo

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

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

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 0,5 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tacforius 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tacforius 0,5 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**HLINÍKOVÝ VÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 0,5 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tacforius 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 1 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
60 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
60x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tacforius 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 1 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH HLINÍKOVÝ VÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tacforius 1 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby
použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tacforius 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 3 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tacforius 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 3 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**HLINÍKOVÝ VÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 3 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tacforius 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 5 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu Ponceau 4R. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
30x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
50 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
50x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
100 tvrdých tobolek s prodlouženým uvolňováním
100x1 tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Nepolykejte vysoušedlo.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tacforius 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 5 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**HLINÍKOVÝ VÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tacforius 5 mg tobolky s prodlouženým uvolňováním
takrolimus

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte všechny tobolky do 1 roku od otevření hliníkového váčku a před uplynutím doby použitelnosti.

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Jednou denně.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tacforius 1 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tacforius 3 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

Tacforius 5 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

takrolimus

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Tacforius a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tacforius užívat
3. Jak se Tacforius užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Tacforius uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Tacforius a k čemu se používá

Tacforius obsahuje léčivou látku takrolimus. Je to imunosupresivum (lék potlačující činnost imunitního systému). Imunitní systém těla se poté, kdy Vám byl transplantován nějaký orgán (játra, ledviny), bude snažit tento orgán odmítnout. Tacforius se používá k řízení imunitní odpovědi tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

Tacforius Vám také může být předepsán, pokud již dochází k odmítnutí jater, ledviny, srdce nebo jiného orgánu, který Vám byl transplantován, nebo pokud jakákoli léčba, kterou jste podstoupil(a), nebyla ke kontrole Vaší imunitní odpovědi po transplantaci dostačující.

Tacforius se používá u dospělých.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tacforius užívat

Neužívejte Tacforius

- jestliže jste alergický(á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo některé makrolidové antibiotikum (např. erythromycin, klarithromycin, josamycin).

Upozornění a opatření

Tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu a tobolky s prodlouženým uvolňováním Tacforius obsahují stejnou léčivou látku, takrolimus. Tobolky s prodlouženým uvolňováním Tacforius se ale užívají jednou denně, zatímco tobolky s okamžitým uvolňováním dvakrát denně. Je to proto, že tobolky Tacforius umožňují prodloužené uvolňování takrolimu (pomalejší uvolňování po delší dobu). Tobolky s prodlouženým uvolňováním Tacforius a tobolky s okamžitým uvolňováním takrolimu není možné zaměňovat.

Dříve než užijete Tacforius, sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi:

- pokud užíváte některý z léků uvedených v odstavci „Další léčivé přípravky a Tacforius“.
- pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry.
- pokud máte průjem déle než jeden den.
- pokud pociťujete silnou bolest břicha spojenou nebo nespojenou s dalšími příznaky, jako je třesavka, horečka, pocit na zvracení nebo zvracení.
- pokud máte změnu elektrické aktivity srdce nazývanou „prodloužení QT intervalu“.
- pokud máte nebo jste měl(a) poškození malých krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom, pak sdělte svému lékaři, pokud budete mít horečku, podkožní podlitiny (mohou vypadat jako červené tečky), nevysvětlitelné vyčerpání, zmatenost, zežloutnutí kůže nebo očí, snížený výdej moči, ztrátu zraku a záchvaty (viz bod 4). Pokud se současně užívají takrolimus a sirolimus nebo everolimus, je riziko vzniku těchto příznaků vyšší.

Vyhněte se užívání rostlinných léčivých přípravků, např. třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) i jiných rostlinných přípravků, protože mohou ovlivnit účinek a potřebnou dávku přípravku Tacforius. Pokud jste na pochybách, poraďte se se svým lékařem dříve, než užijete jakýkoli rostlinný přípravek nebo léčivo.

Lékař možná bude muset upravit Vaši dávku přípravku Tacforius.

Máte být v pravidelném kontaktu se svým lékařem. Lékař Vám možná čas od času bude muset provést vyšetření krve, moči, srdce a zraku, aby mohl nastavit správnou dávku přípravku Tacforius.

Pokud užíváte Tacforius, nemáte se příliš vystavovat slunečnímu nebo UV (ultrafialovému) záření. Imunosupresiva totiž mohou zvýšit riziko vzniku rakoviny kůže. Noste proto vhodné ochranné oblečení a používejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Opatření pro zacházení:

Je třeba se vyvarovat přímého kontaktu s jakoukoli částí těla, jako například kůží či očima, nebo vdechnutí prášku obsaženého v tobolkách. Pokud takový kontakt nastane, kůži omyjte a oči vypláchněte.

Děti a dospívající

Tacforius se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let.

Další léčivé přípravky a Tacforius

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nedoporučuje se užívat Tacforius současně s cyklosporinem (další léčivý přípravek, který lze použít pro prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu).

Pokud potřebujete navštívit jiného lékaře než svého odborného transplantologa, sdělte mu, že užíváte takrolimus. Pokud byste měl(a) užívat jiný lék, který může zvyšovat nebo snižovat hladinu takrolimu v krvi, může být nutné, aby se Váš lékař poradil s Vaším transplantologem.

Hladiny přípravku Tacforius v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním přípravku Tacforius. To může vyžadovat přerušování, zvýšení nebo snížení dávky přípravku Tacforius.

U některých pacientů došlo během užívání jiných léků ke zvýšení hladin takrolimu v krvi. To by mohlo vést k závažným nežádoucím účinkům, jako jsou problémy s ledvinami, problémy s nervovým systémem a poruchy srdečního rytmu (viz bod 4).

Účinek na hladinu přípravku Tacforius v krvi se může objevit velmi brzy po zahájení užívání jiného léku, proto může být nutné časté průběžné sledování hladiny přípravku Tacforius v krvi během

několika prvních dnů po zahájení léčby jiným lékem a často i během léčby jiným přípravkem. Některé další léky mohou způsobit snížení hladiny takrolimu v krvi, což by mohlo zvýšit riziko odmítnutí transplantovaného orgánu. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) tyto léky:

- antimykotika (léky na plísňová onemocnění) a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí, např. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungin, telithromycin, erythromycin, klarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid a flukloxacilin
- letermovir používaný k prevenci onemocnění způsobeném CMV (lidský cytomegalovirus)
- inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), kobicistat (lék zlepšující účinnost některých léků) a kombinované tablety nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin) používané k léčbě HIV infekce
- inhibitory HCV proteázy (např. telaprevir, boceprevir, kombinace ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem i bez něj, elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir), používané k léčbě infekční žloutenky typu C (hepatitidy C)
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid nebo mitotan (používané k léčbě určitého druhu rakoviny)
- kyselinu mykofenolovou, používanou k potlačení imunitního systému, aby se zabránilo odmítnutí transplantátu
- léčivé přípravky na žaludeční vředy a návrat žaludečních šťáv do jícnu (např. omeprazol, lansoprazol nebo cimetidin)
- antiemetika, používaná k léčbě pocitu na zvracení a zvracení (např. metoklopramid)
- cisaprid nebo antacidum hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý, používané k léčbě pálení žáhy
- antikoncepční tablety nebo jiné hormonální přípravky s ethinylestradiolem nebo danazolem
- léčivé přípravky na vysoký krevní tlak nebo problémy se srdcem (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), léky používané ke kontrole arytmie (nepravidelné bušení srdce)
- léčivé přípravky známé jako „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolů
- karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital, používané k léčbě epilepsie
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů)
- metamizol, používaný k léčbě bolesti a horečky
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon, patřící do skupiny kortikosteroidů užívaných k léčbě zánětů nebo k potlačení imunitního systému (např. u odmítnutí transplantátu)
- nefazodon, používaný k léčbě deprese
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) či extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera* (klanopraška klínovitá)

Sdělte svému lékaři, pokud podstupujete léčbu žloutenky typu C (hepatitida C). Léčba žloutenky typu C může změnit funkci jater a ovlivnit hladinu takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi mohou klesat nebo se mohou zvyšovat v závislosti na lécích předepsaných k léčbě žloutenky typu C. Po zahájení léčby žloutenky typu C bude možná nutné, aby Váš lékař pečlivě sledoval hladiny takrolimu v krvi a provedl nezbytné úpravy dávky přípravku Tacforius.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo potřebujete užívat ibuprofen (k léčbě horečky, zánětu a bolesti), antibiotika (kotrimoxazol, vankomycin nebo aminoglykosidová antibiotika, jako je gentamicin), amfotericin B (k léčbě plísňové infekce) nebo protivirové léky (k léčbě virové infekce, např. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Jejich současné podávání s přípravkem Tacforius může zhoršit problémy s ledvinami nebo nervovým systémem.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte sirolimus nebo everolimus. Pokud se takrolimus užívá se sirolimem nebo everolimem, může se zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie, trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko- uremického syndromu (viz bod 4).

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo některá diuretika (léky podporující vylučování moči) užívaná při selhání srdce, vysokém krevním tlaku a onemocněních ledvin (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) nebo antibiotika trimethoprim a kotrimoxazol,

která mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, nesteroidní protizánětlivé léky (NSA, např. ibuprofen) používaná při horečce, zánětech a bolestech, antikoagulancia (léky k ředění krve) nebo perorální (k podání ústy) léky na cukrovku v období, kdy užíváte Tacforius.

Pokud musíte projít nějakým očkováním, řekněte to, prosím, svému lékaři předem.

Tacforius s jídlem a pitím

Pokud užíváte Tacforius, nejezte grapefruity (ani nepijte grapefruitovou šťávu), protože mohou ovlivnit hladiny léku v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Výsledky těhotenství u žen léčených takrolimem a u žen léčených jinými imunosupresivy byly hodnoceny ve studii. Ačkoli v této studii nebyl dostatek údajů k vyvození závěrů, u pacientek po transplantaci jater a ledvin léčených takrolimem byl hlášen vyšší výskyt potratů a u pacientek po transplantaci ledvin vyšší výskyt přetrvávající hypertenze (vysokého krevního tlaku) spojené se ztrátou bílkovin v moči, která se rozvíjí během těhotenství nebo v období po porodu (stav nazývaný preeklampsie). Nebylo zjištěno zvýšené riziko závažných vrozených vad spojených s užíváním přípravku takrolimus.

Takrolimus přechází do mateřského mléka. Pokud užíváte Tacforius, nemáte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud se při užívání přípravku Tacforius cítíte ospalý(á), máte závratě nebo problémy s ostrým viděním. Tyto účinky jsou častější, pokud zároveň pijete alkohol.

Tacforius obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tobolky přípravku Tacforius 5 mg obsahují Ponceau 4R

To může způsobit alergické reakce.

3. Jak se Tacforius užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento léčivý přípravek Vám má být předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů po transplantaci.

Když dostáváte v lékárně předepsaný lék, vždy se ujistěte, že dostáváte stále stejný přípravek obsahující takrolimus, kromě případů, kdy se Váš transplantolog rozhodl provést změnu na jiný přípravek s takrolimem. Tento přípravek máte užívat jednou denně. Pokud přípravek, který dostanete, vypadá jinak než obvykle nebo pokud se změnily pokyny ohledně dávkování, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem a ověřte si, že máte správný lék.

Počáteční dávku k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu určí Váš lékař výpočtem na základě Vaší tělesné hmotnosti. Tato denní dávka podávaná ihned po transplantaci se obvykle nachází v rozmezí

0,10-0,30 mg na kg tělesné hmotnosti za den

v závislosti na transplantovaném orgánu. Pro léčbu odmítnutí orgánu může být použito stejné dávkování.

Vaše dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, které další imunitu potlačující léky užíváte.

Po zahájení léčby přípravkem Tacforius Vám bude lékař provádět častá vyšetření krve, aby mohl stanovit správnou dávku. Pravidelné krevní testy k určení správné dávky a její případné úpravě budou nutné i nadále. Jakmile se Váš stav stabilizuje, lékař pravděpodobně dávku přípravku Tacforius sníží. Lékař Vám přesně řekne, kolik tobolek máte užívat.

Tacforius budete užívat každý den tak dlouho, dokud budete potřebovat potlačení imunity, aby se zabránilo odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován. Měl(a) byste být v pravidelném kontaktu se svým lékařem.

Tacforius se užívá perorálně (podání ústy) jednou denně ráno. Užívejte Tacforius na lačno nebo 2-3 hodiny po jídle. Vyčkejte pak alespoň 1 hodinu, než budete znovu jíst. Užijte tobolek okamžitě po vyjmutí z blistru. Tobolky se polykají **celé** a zapíjejí se sklenicí vody. Nepolykejte vysoušedlo obsažené ve váčku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tacforius, než jste měl(a)

Pokud náhodou užijete příliš mnoho tobolek, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovostní oddělení nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tacforius

Pokud jste zapomněl(a) užít tobolek ráno, užijte je co nejdříve též den. Nezdvojnásobujte následující dávku druhý den ráno.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tacforius

Pokud přestanete užívat Tacforius, zvyšuje se nebezpečí odmítnutí transplantovaného orgánu. Nevysazujte léčbu, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tacforius snižuje obranyschopnost organismu (imunitního systému), který potom není tak účinný v boji s infekcí. Pokud užíváte Tacforius, můžete být proto náchylnější k infekcím.

Některé mohou být závažné až fatální, patří k nim infekce způsobené bakteriemi, viry, plísněmi, parazity a další infekce.

Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud zaznamenáte známky infekce jako:

- horečka, kašel, bolest v krku, pocit únavy nebo obecně se necítíte dobře
- ztráta paměti, ztížené myšlení, potíže s chůzí, ztráta zraku – mohou být důsledkem velmi vzácné závažné infekce v mozku, která může být i fatální (Progresivní multifokální leukoencefalopatie - PML).

Mohou se vyskytnout závažné nežádoucí účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí. Po léčbě přípravkem Tacforius byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte nebo se domníváte, že byste mohl(a) mít, některý z následujících nežádoucích účinků:

Závažné časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- perforace v trávicím traktu: silné bolesti břicha doprovázené nebo nedoprovázené jinými příznaky jako zimnicí, horečkou, pocitem na zvracení nebo zvracením.
- nedostatečná funkce transplantovaného orgánu.

- rozmazané vidění.

Závažné méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů)

- trombotická mikroangiopatie (poškození malých krevních cév) včetně hemolyticko-uremického syndromu, stav s následujícími příznaky: slabé nebo žádné vylučování moči (akutní selhání ledvin), extrémní únava, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) a neobvyklé podlitiny nebo krvácení a příznaky infekce.

Závažné vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů)

- trombotická trombocytopenická purpura je stav projevující se poškozením malých krevních cév a charakterizovaný horečkou a tvorbou podlitin pod kůží, které mohou vypadat jako malé červené tečky, doprovázený nebo nedoprovázený nevysvětlitelnou extrémní únavou, zmateností, zežloutnutím kůže nebo očí (žloutenka), s příznaky akutního selhání ledvin (slabé nebo žádné vylučování moči), ztráta zraku a záchvaty.
- toxická epidermální nekrolýza: narušená a puchýřkovitá kůže nebo sliznice, červená otékající kůže, která se může na velké části těla odlučovat.
- slepota.

Závažné velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů)

- Stevensův-Johnsonův syndrom: nevysvětlitelná rozsáhlá bolest kůže, otok obličeje, závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, ústech, očích a na pohlavním ústrojí, kopřivka, otok jazyka, rudá nebo nachová vyrážka kůže, která se rozšiřuje, olupování kůže.
- *Torsades de pointes*: změny v srdeční frekvenci, která může nebo nemusí být spojená s příznaky jako bolest na hrudi (angina pectoris), mdloby, závrať nebo pocit na zvracení, pocit zrychleného bušení srdce a těžkosti s dýcháním.

Závažné nežádoucí účinky – četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)

- infekce při oslabení (bakteriální, plísňová, virová a parazitární): dlouhodobý průjem, horečka, bolest v krku.
- po léčbě přípravkem Tacforius byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory jako důsledek imunosuprese.
- byly hlášeny případy tzv. čisté aplazie červené krevní řady (velmi závažné snížení počtu červených krvinek), hemolytické anemie (snížení počtu červených krvinek následkem jejich zvýšeného rozpadu doprovázené únavou) a febrilní neutropenie (horečkou doprovázené snížení počtu bílých krvinek, které jsou zodpovědné za boj s infekcí). Není známo, jak často dochází k těmto nežádoucím účinkům. Nemusíte mít žádné příznaky nebo v závislosti na závažnosti stavu můžete pociťovat vyčerpání, apatii, abnormální bledost kůže, dýchavičnost, závrať, bolest hlavy, bolest na hrudi, pocit chladu na rukou a nohou.
- případy agranulocytózy (závažné snížení počtu bílých krvinek doprovázené vřidky v ústech, horečkou a infekcí (infekcemi)). Nemusíte mít žádné příznaky nebo můžete mít náhlý pocit horečky, třesavky nebo bolesti v krku.
- alergické a anafylaktické reakce s následujícími příznaky: náhlá svědivá vyrážka (kopřivka), otoky rukou, nohou, kotníku, tváře, rtů, úst a hrdla (což může způsobit těžkosti s polykáním nebo dýcháním) a můžete mít pocit na omdlení.
- syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: bolest hlavy, zmatenost, změny nálady, záchvaty a poruchy vidění. Tyto známky mohou být známkou poruchy označované jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, který byl zaznamenán u některých pacientů léčených takrolimem.
- Optická neuropatie (abnormalita zrakového nervu): potíže s viděním, jako je rozmazané vidění, změny v barevném vidění, potíže s viděním podrobností nebo omezení zorného pole.

Při užívání přípravku Tacforius se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi
- nespavost

- třes, bolest hlavy
- zvýšený krevní tlak
- neobvyklé výsledky funkčních jaterních testů
- průjem, pocit na zvracení
- ledvinové obtíže.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- pokles počtu krevních buněk (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v počtu červených krvinek (patrné z krevních testů)
- snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek tekutiny v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny hladin solí v krvi (patrné z krevních testů)
- příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční můry, halucinace, duševní poruchy
- záchvaty, poruchy vědomí, pocity necitlivosti a brnění (někdy bolestivé) v rukou a chodidlech, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
- zvýšená citlivost na světlo, poruchy oka
- ušní šelest
- snížení krevního průtoku v srdečních cévách, rychlý srdeční tep
- krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, snížený krevní tlak
- dýchavičnost, změny v plicní tkáni, hromadění tekutiny kolem plic, zánět hltanu, kašel, příznaky podobné chřipce
- záněty nebo vředy způsobující bolest břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, záněty nebo vředy v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolest břicha, porucha trávení, zácpa, plynatost, nadýmání, řídká stolice, žaludeční problémy
- poruchy žlučových cest, zežloutnutí kůže následkem problémů s játry, poškození jaterní tkáně a zánět jater
- svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení
- bolest kloubů, bolest končetin, zad nebo nohou, svalové křeče
- nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení
- celková slabost, horečka, hromadění tekutiny v těle, bolest a diskomfort, zvýšená hladina enzymu alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, porucha vnímání tělesné teploty.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- změny krevní srážlivosti, pokles počtu všech druhů krevních buněk (patrné z krevních testů)
- odvodnění organismu (dehydratace)
- snížené hladiny bílkovin nebo cukrů v krvi, zvýšená hladina fosfátů v krvi
- kóma, krvácení do mozku, mozková mrtvice, ochrnutí, mozkové poruchy, poruchy řeči a používání jazyka, poruchy paměti
- zákal čočky
- zhoršení sluchu
- nepravidelný srdeční tep, zástava srdce, snížený srdeční výkon, choroby srdečního svalu, zvětšení srdeční svaloviny, bušení srdce, neobvyklé nálezy na EKG, neobvyklé hodnoty srdeční frekvence a pulsu
- krevní sraženina v cévách končetin, šok
- dechové obtíže, poruchy dýchacího systému, astma
- neprůchodné střevo, zvýšená hladina enzymu amylázy v krvi, zpětný tok žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku
- zánět kůže, pocit pálení při slunění
- poruchy kloubů
- neschopnost se vymočít, bolestivá menstruace a neobvyklé menstruační krvácení
- víceorgánové selhání, onemocnění podobné chřipce, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, pocit nervozity nebo neobvyklé pocity, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- zvýšená svalová ztuhlost
- hluchota
- hromadění tekutiny kolem srdce
- náhlá dušnost
- tvorba cyst ve slinivce břišní
- poruchy toku krve v játrech
- závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, v ústech, očích a na pohlavních orgánech, zvýšené ochlupení
- žízeň, pády, pocit tísně na hrudi, snížená pohyblivost, vředy.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- svalová slabost
- neobvyklý nález na rentgenovém snímku srdce
- selhání jater
- bolestivé močení s výskytem krve v moči
- zvýšení množství tukové tkáně.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Tacforius uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Všechny tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním spotřebujte do 1 roku od otevření hliníkového obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace**Co Tacforius obsahuje**

- Léčivou látkou je takrolimus.
Jedna tobolka přípravku Tacforius 0,5 mg obsahuje 0,5 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).
Jedna tobolka přípravku Tacforius 1 mg obsahuje 1 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).
Jedna tobolka přípravku Tacforius 3 mg obsahuje 3 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).
Jedna tobolka přípravku Tacforius 5 mg obsahuje 5 mg takrolimu (ve formě monohydrátu).
- Dalšími složkami jsou:

Obsah tobolek

Hypromelosa 2910, ethylcelulosa, laktóza, magnesium-stearát.

Obal tobolek

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním: červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina.

Tacforius 5 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním: červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172), Ponceau 4R (E 124), želatina.

Potiskový inkoust

Šelak, propylenglykol, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Jak Tacforius vypadá a co obsahuje toto balení

Tacforius 0,5 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolek s potiskem „TR“ na světle žlutém víčku tobolek a „0,5 mg“ na světle oranžovém těle tobolek.

Tacforius 1 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolek s potiskem „TR“ na bílém víčku tobolek a „1 mg“ na světle oranžovém těle tobolek.

Tacforius 3 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolek s potiskem „TR“ na světle oranžovém víčku tobolek a „3 mg“ na světle oranžovém těle tobolek.

Tacforius 5 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Tvrdé želatinové tobolek s potiskem „TR“ na šedo-červeném víčku tobolek a „5 mg“ na světle oranžovém těle tobolek.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolekách v ochranném hliníkovém váčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50 a 100 tvrdých tobolekách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1 a 100x1 tobolece s prodlouženým uvolňováním v perforovaných jednodávkových blistrech.

Tacforius 1 mg tvrdé tobolek s prodlouženým uvolňováním

Dodáván v blistrech nebo perforovaných jednodávkových blistrech po 10 tobolekách v ochranném hliníkovém váčku s vysoušedlem. K dispozici jsou balení po 30, 50, 60 nebo 100 tvrdých tobolekách s prodlouženým uvolňováním v blistrech a balení po 30x1, 50x1, 60x1 nebo 100x1 tobolece s prodlouženým uvolňováním v perforovaných jednodávkových blistrech.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nizozemsko

Výrobce

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren

Německo

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb

Chorvatsko

Teva Czech Industries s.r.o.

Ostravská 29, č.p. 305
Opava-Komárov
74770
Česká republika

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +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
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

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

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.