

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει tacrolimus 0,5 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 53,725 mg λακτόζης.

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει tacrolimus 1 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 107,45 mg λακτόζης.

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει tacrolimus 3 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 322,35 mg λακτόζης.

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Κάθε σκληρό καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει tacrolimus 5 mg (ως μονοϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 537,25 mg λακτόζης και 0,0154 mg Ερυθρό 4R.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρό (καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο ανοιχτό κίτρινο καπάκι του καψακίου και «0,5 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο λευκό καπάκι του καψακίου και «1 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο ανοιχτό πορτοκαλί καπάκι του καψακίου και «3 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο γκρίζο-κόκκινο καπάκι του καψακίου και «5 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε ενήλικες λήπτες αλλομοσχεύματος νεφρού ή ήπατος.

Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος ανθεκτικής στη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tacforius είναι ένα σκεύασμα tacrolimus για από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία με Tacforius απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση από επαρκώς εκπαιδευμένο και εξοπλισμένο προσωπικό. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να συνταγογραφείται και οι αλλαγές στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία να γίνονται μόνον από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, καθώς και στη διαχείριση μεταμοσχευθέντων ασθενών.

Τα διαφορετικά από του στόματος σκευασμάτα tacrolimus δεν θα πρέπει να αντικαθίστανται χωρίς κλινική επίβλεψη. Η ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση αλλαγή μεταξύ διαφορετικών από του στόματος σκευασμάτων tacrolimus με διαφορετικά χαρακτηριστικά απελευθέρωσης είναι επισφαλής. Μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη μοσχεύματος ή αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπο- ή υπερ-ανοσοκαταστολής, λόγω κλινικά σημαντικών διαφορών στη συστηματική έκθεση σε tacrolimus. Οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν σε ένα σκεύασμα tacrolimus με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή τη θεραπευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στη μεταμόσχευση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Ακολούθως της μετάβασης σε οποιοδήποτε εναλλακτικό σκεύασμα, θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου και προσαρμογή της δόσης, προκειμένου να διασφαλισθεί η διατήρηση της συστηματικής έκθεσης στην tacrolimus.

Δοσολογία

Οι συνιστώμενες αρχικές δόσεις που αναφέρονται παρακάτω έχουν σκοπό να λειτουργήσουν μόνο ως κατευθυντήρια γραμμή. Το Tacforius χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο. Η δόση μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που έχει επιλεγεί. Η δοσολογία του Tacforius πρέπει να βασίζεται κυρίως σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και της ανοχής του κάθε ασθενή εξατομικευμένα, υποστηριζόμενες από παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα (βλ. παρακάτω, στην ενότητα «Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου»). Εάν εμφανισθούν κλινικά σημεία απόρριψης, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο τροποποίησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Σε ασθενείς με *de novo* μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος, το AUC₀₋₂₄ της tacrolimus για το καψάκιο παρατεταμένης αποδέσμευσης, κατά την ημέρα 1 ήταν 30% και 50% χαμηλότερο, αντιστοίχως, συγκρινόμενο με εκείνο για τα καψάκια άμεσης αποδέσμευσης σε ισοδύναμες δόσεις. Κατά την ημέρα 4, η συστηματική έκθεση μετρούμενη με βάση τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης, είναι

παρόμοια για ασθενείς με μεταμόσχευση τόσο νεφρού όσο και ήπατος και για τα δύο σκευάσματα. Προσεκτική και συχνή παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus συστήνεται κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες με Tacforius μετά τη μεταμόσχευση, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η επαρκής έκθεση στο φάρμακο κατά την άμεση μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Καθώς η tacrolimus είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Tacforius να απαιτηθούν αρκετές ημέρες, προτού επιτευχθεί σταθεροποιημένη κατάσταση. Για την καταστολή της απόρριψης μοσχεύματος, η ανοσοκαταστολή πρέπει να διατηρηθεί. Συνεπώς, δεν μπορεί να δοθεί όριο για τη διάρκεια της από του στόματος θεραπείας.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος νεφρού

Η θεραπεία με Tacforius πρέπει να αρχίζει με δόση 0,20 - 0,30 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, το πρωί. Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Οι δόσεις του Tacforius συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με Tacforius. Μεταμεταμοσχευτικές αλλαγές της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσουν απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος ήπατος

Η θεραπεία με Tacforius πρέπει να αρχίζει με δόση 0,10 - 0,20 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη μία φορά ημερησίως, το πρωί. Η χορήγηση πρέπει να αρχίζει περίπου 12 - 18 ώρες μετά την ολοκλήρωση της εγχείρησης.

Οι δόσεις του Tacforius συνήθως μειώνονται κατά τη μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να διακοπεί η συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή, καταλήγοντας σε μονοθεραπεία με Tacforius. Μεταμεταμοσχευτική βελτίωση της κατάστασης του ασθενή μπορεί να τροποποιήσει τη φαρμακοκινητική της tacrolimus και να καταστήσει απαραίτητες περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Μετάβαση ασθενών από θεραπεία με άμεσης αποδέσμευσης καψάκια tacrolimus σε θεραπεία με Tacforius

Η μετάβαση ασθενών με αλλομόσχευμα που ακολουθούν αγωγή με καψάκια άμεσης αποδέσμευσης με δοσολογία δύο φορές την ημέρα και οι οποίοι απαιτείται να μεταβούν σε αγωγή Tacforius μία φορά την ημέρα πρέπει να γίνει με βάση μια 1:1 (mg:mg) αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης. Το Tacforius πρέπει να χορηγείται το πρωί.

Σε σταθεροποιημένους ασθενείς που μετέβησαν από αγωγή με καψάκια άμεσης αποδέσμευσης (δύο φορές ημερησίως) σε αγωγή με tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης (μία φορά ημερησίως) με βάση 1:1 (mg:mg) αναλογία συνολικής ημερήσιας δόσης, η συστηματική έκθεση σε tacrolimus (AUC_{0-24}) για το tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν περίπου 10% χαμηλότερη από εκείνη για το tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης. Η σχέση μεταξύ των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης tacrolimus (C_{24}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-24}) για το tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι παρόμοια με εκείνη της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης. Κατά τη μετάβαση από καψάκια tacrolimus άμεσης αποδέσμευσης σε Tacforius καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus θα πρέπει να μετρώνται πριν από τη μετάβαση και εντός δύο εβδομάδων μετά τη μετάβαση. Ακολουθώντας της μετάβασης, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus και να γίνονται, εφόσον είναι απαραίτητο, προσαρμογές της δόσης με σκοπό τη διατήρηση παρόμοιας συστηματικής έκθεσης. Πρέπει να γίνονται προσαρμογές της δόσης, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η διατήρηση παρόμοιας συστηματικής έκθεσης.

Μετάβαση από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε περίπτωση μετάβασης ασθενών από θεραπεία με βάση την κυκλοσπορίνη σε θεραπεία με βάση την tacrolimus (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Δεν ενδείκνυται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus. Η θεραπεία με Tacforius πρέπει να αρχίζει αφού έχουν ληφθεί υπόψη οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενή. Η χορήγηση πρέπει να καθυστερεί όταν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι υψηλά. Στην πράξη, έχει γίνει έναρξη θεραπείας με tacrolimus 12 - 24 ώρες μετά τη διακοπή της κυκλοσπορίνης. Η παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να συνεχίζεται και μετά τη μετάβαση, επειδή η κάθαρση της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεασθεί.

Θεραπεία απόρριψης αλλομοσχεύματος

Για τη διαχείριση επεισοδίων απόρριψης έχουν χρησιμοποιηθεί αυξημένες δόσεις tacrolimus, συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και εισαγωγή σύντομων κύκλων θεραπείας με μονο-/πολυκλωνικά αντισώματα. Εάν παρατηρηθούν σημεία τοξικότητας, όπως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) η δόση του Tacforius ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος

Για μετάβαση από άλλα ανοσοκατασταλτικά σε Tacforius μία φορά ημερησίως, η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με την αρχική από του στόματος δόση που συνιστάται για την προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος, αντιστοίχως.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση καρδιάς

Σε ενήλικες ασθενείς που μεταβαίνουν σε Tacforius θα πρέπει να χορηγείται αρχική από του στόματος δόση 0,15 mg/kg/ημέρα, μία φορά ημερησίως, το πρωί.

Θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση άλλων αλλομοσχευμάτων

Παρόλο που δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα, παγκρέατος ή εντέρου, το tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνεύμονα με αρχική από του στόματος δόση 0,10 - 0,15 mg/kg/ημέρα, σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος με αρχική από του στόματος δόση 0,2 mg/kg/ημέρα και με μεταμόσχευση εντέρου με αρχική από του στόματος δόση 0,3 mg/kg/ ημέρα.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου

Η δοσολογία πρέπει κυρίως να βασίζεται σε κλινικές εκτιμήσεις της πιθανότητας απόρριψης και της ανοχής του κάθε ασθενή εξατομικευμένα, υποστηριζόμενες από παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus στο ολικό αίμα.

Για την υποβοήθηση της βελτιστοποίησης της δόσης, υπάρχουν διάφορες ανοσολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα. Η σύγκριση των συγκεντρώσεων που αναφέρονται στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των μεμονωμένων τιμών που παρατηρούνται στην κλινική πράξη πρέπει να γίνεται με προσοχή και γνώση των εφαρμοζόμενων μεθόδων προσδιορισμού. Στη σύγχρονη κλινική πράξη, η παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης στο ολικό αίμα γίνεται με ανοσολογικές μεθόδους. Η σχέση μεταξύ των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus (C_{24}) και της συστηματικής έκθεσης (AUC_{0-24}) είναι παρόμοια μεταξύ των δύο σκευασμάτων, tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης.

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα πρέπει να προσδιορίζονται περίπου 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Tacforius, λίγο πριν την επόμενη δόση. Συχνή παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων στο αίμα συνιστάται κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, ακολουθούμενη από περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης. Τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά μετά από μετάβαση από tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης σε

Tacforius, προσαρμογή της δόσης, αλλαγές του ανοσοκατασταλτικού σχήματος ή συγχορήγηση ουσιών που μπορεί να διαφοροποιήσουν τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα (βλ. παράγραφο 4.5). Η συχνότητα παρακολούθησης των επιπέδων συγκέντρωσης στο αίμα θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ανάγκες. Καθώς η tacrolimus είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση, ενδέχεται μετά από προσαρμογές στο θεραπευτικό σχήμα του Tacforius να απαιτηθούν αρκετές ημέρες, προτού επιτευχθεί η στοχευόμενη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Δεδομένα από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η πλειονότητα των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί επιτυχώς, εάν τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα διατηρηθούν κάτω από 20 ng/ml. Είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενή, όταν ερμηνεύονται τα επίπεδα στο ολικό αίμα. Στην κλινική πράξη, τα κατώτερα επίπεδα στο ολικό αίμα έχουν κυμανθεί γενικά από 5 - 20 ng/ml στους λήπτες ηπατικού μοσχεύματος και 10 - 20 ng/ml στους λήπτες νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος κατά το πρώιμο μεταμεταμοσχευτικό στάδιο. Κατά τη διάρκεια της ακόλουθης θεραπείας συντήρησης, οι συγκεντρώσεις στο αίμα έχουν βρεθεί γενικά σε επίπεδα από 5 - 15 ng/ml σε λήπτες ηπατικού, νεφρικού και καρδιακού μοσχεύματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Ενδέχεται να είναι αναγκαία μείωση της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, προκειμένου να διατηρηθούν τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα εντός των συνιστώμενων ορίων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, αφού η φαρμακοκινητική της tacrolimus δεν επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της πιθανής νεφροτοξικής δράσης της tacrolimus, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων διαδοχικών μετρήσεων των συγκεντρώσεων της κρεατινίνης του ορού, υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης και παρακολούθησης της παραγωγής ούρων).

Φύλη

Σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, οι μαύροι ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις tacrolimus, προκειμένου να επιτύχουν παρόμοια κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης.

Φύλο

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι άνδρες και οι γυναίκες ασθενείς χρειάζονται διαφορετικές δόσεις για να επιτύχουν παρόμοια κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tacforius σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Tacforius είναι ένα σκεύασμα tacrolimus για από του στόματος χορήγηση μία φορά την ημέρα. Συνιστάται η από του στόματος ημερήσια δόση του Tacforius να χορηγείται μία φορά ημερησίως, το πρωί. Τα σκληρά καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης Tacforius πρέπει να λαμβάνονται αμέσως μετά την αφαίρεσή τους από την κυψέλη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να καταπίνουν το αποξηραντικό. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με υγρό (κατά προτίμηση νερό). Το Tacforius πρέπει να λαμβάνεται γενικά με άδειο στομάχι ή τουλάχιστον 1 ώρα

πριν ή 2 έως 3 ώρες μετά από ένα γεύμα, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη απορρόφηση (βλ. παράγραφο 5.2). Εάν μία πρωινή δόση ξεχαστεί, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν την ίδια μέρα. Δεν θα πρέπει να ληφθεί διπλή δόση το επόμενο πρωί.

Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να λάβουν από του στόματος φαρμακευτική αγωγή κατά την άμεση μεταμεταμοσχευτική περίοδο, η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να ξεκινήσει με ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το tacrolimus 5 mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) σε δόση περίπου ίση με το 1/5 της συνιστώμενης για την αντίστοιχη ένδειξη από του στόματος δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία σε άλλες μακρολίδες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν παρατηρηθεί λάθη στη χορήγηση του φαρμάκου, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή χωρίς επιτήρηση αντικατάσταση του άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκεύασματος tacrolimus. Αυτό έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης του μοσχεύματος, ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να είναι επακόλουθο είτε υπερβολικά χαμηλής, είτε υπερβολικά υψηλής έκθεσης στην tacrolimus. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν σε ένα μόνο σκεύασμα tacrolimus με το αντίστοιχο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Τροποποιήσεις στο σκεύασμα ή το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να λαμβάνουν χώρα μόνο υπό τη στενή επιτήρηση ειδικού στις μεταμοσχεύσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Το Tacforius δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών εξαιτίας του ότι τα δεδομένα για την ασφάλεια και/ή την αποτελεσματικότητα είναι περιορισμένα.

Για τη θεραπεία της απόρριψης αλλομοσχεύματος ανθεκτικής σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ενήλικες ασθενείς, δεν υπάρχουν ακόμα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης της tacrolimus.

Για προφύλαξη από την απόρριψη μοσχεύματος σε ενήλικες λήπτες αλλομοσχεύματος καρδιάς, δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα δεδομένα για το σκεύασμα παρατεταμένης αποδέσμευσης της tacrolimus.

Στην αρχική μεταμεταμοσχευτική περίοδο οι ακόλουθες παράμετροι πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση: αρτηριακή πίεση, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), νευρολογική και οφθαλμολογική κατάσταση, επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε νηστεία, ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα το κάλιο), έλεγχοι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, αιματολογικές παράμετροι, τιμές πηκτικότητας και προσδιορισμός των πρωτεϊνών του πλάσματος. Εάν παρατηρηθούν κλινικά σημαντικές αλλαγές, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογών του ανοσοκατασταλτικού σχήματος.

Ουσίες με δυνατότητα αλληλεπίδρασης

Οι αναστολείς ή οι επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να συγχωρηθούν με την tacrolimus μόνο αφού ζητηθεί συμβουλή από ιατρό ειδικό στις μεταμοσχεύσεις, λόγω του ενδεχομένου οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης ή της τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της

νεφροτοξικότητας, της νευροτοξικότητας και της παράτασης του διαστήματος QT. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 (όπως η ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη, η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη ή η ιοσαμυκίνη) με την tacrolimus. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχορήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για την προσαρμογή της δόσης της tacrolimus εφόσον απαιτείται, ώστε να διατηρηθεί παρόμοια συστηματική έκθεση στην tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ, συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος QT, και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται στενά.

Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να βασίζεται στην κατάσταση κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Μπορεί να απαιτηθεί μια άμεση μείωση της δόσης κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των αναστολέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus, οδηγώντας έτσι σε υποθεραπευτικά επίπεδα tacrolimus στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση με επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 (όπως η ριφαμυκίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη) με την tacrolimus. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, τα επίπεδα της tacrolimus θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά, αρχίζοντας από τις πρώτες λίγες ημέρες της συγχορήγησης, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, για να προσαρμοστεί η δόση της tacrolimus, εφόσον απαιτείται, για να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus. Η λειτουργία του μοσχεύματος θα πρέπει επίσης να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρομοίως, η διακοπή των επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus, οδηγώντας έτσι σε υπερθεραπευτικά επίπεδα της tacrolimus στο αίμα και, συνεπώς, απαιτεί στενή παρακολούθηση και επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις.

P-γλυκοπρωτεΐνη

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση tacrolimus με φάρμακα που αναστέλλουν την P-γλυκοπρωτεΐνη, καθώς ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση στα επίπεδα της tacrolimus. Τα επίπεδα της tacrolimus στο ολικό αίμα και η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης της tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Σκευάσματα φυτικής προέλευσης

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ή άλλα σκευάσματα φυτικής προέλευσης πρέπει να αποφεύγονται όταν λαμβάνεται tacrolimus, λόγω του κινδύνου αλληλεπιδράσεων που οδηγούν είτε σε μείωση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και σε μειωμένο κλινικό αποτέλεσμα της tacrolimus ή σε αύξηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus στο αίμα και του κινδύνου τοξικότητας της tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Λοιπές αλληλεπιδράσεις

Η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus πρέπει να αποφεύγεται και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η υψηλή πρόσληψη καλίου και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Ορισμένοι συνδυασμοί της tacrolimus με φάρμακα γνωστής νευροτοξικής δράσης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αυτών των δράσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται.

Νεφροτοξικότητα

Η tacrolimus μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Οξεία νεφρική δυσλειτουργία χωρίς ενεργή παρέμβαση μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας τους θα πρέπει να υποβάλλονται σε στενή παρακολούθηση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δοσολογία της tacrolimus. Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας μπορεί να αυξηθεί, όταν η tacrolimus χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που σχετίζονται με νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να αποφεύγεται. Όταν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα και η νεφρική λειτουργία, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας σε περίπτωση εμφάνισης νεφροτοξικότητας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με tacrolimus. Δεδομένου ότι η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα ιατρικά σημαντικό σύμπτωμα που μπορεί να οδηγήσει σε μια απειλητική για τη ζωή ή σοβαρή κατάσταση, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης θεραπείας αμέσως μετά την εμφάνιση ύποπτων συμπτωμάτων ή σημείων.

Επειδή τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας, συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της tacrolimus κατά τη διάρκεια επεισοδίων διάρροιας.

Καρδιακές διαταραχές

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί κοιλιακή υπερτροφία ή υπερτροφία του διαφράγματος, αναφερόμενες ως καρδιομυοπάθειες, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus άμεσης αποδέσμευσης και ενδέχεται να εμφανιστούν και με τη χρήση tacrolimus παρατεταμένης αποδέσμευσης. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν αναστρέψιμες και παρατηρήθηκαν με κατώτερες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα πολύ υψηλότερες από τα συνιστώμενα ανώτατα όρια. Άλλοι παράγοντες που παρατηρήθηκε ότι αύξησαν τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των κλινικών καταστάσεων περιλαμβάνουν προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια, χρήση κορτικοστεροειδών, υπέρταση, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, λοιμώξεις, υπερφόρτωση με υγρά και οίδημα. Ως εκ τούτου, ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε ισχυρή ανοσοκαταστολή, πρέπει να παρακολουθούνται με ηχοκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ πριν και μετά τη μεταμόσχευση (π.χ. αρχικά στους 3 μήνες και μετά στους 9 - 12 μήνες). Αν εμφανισθούν ανωμαλίες, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του Tacforius ή αλλαγής της θεραπείας σε κάποιον άλλον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Η tacrolimus μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT και μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsades de pointes*). Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες και διαταραχές των ηλεκτρολυτών. Πρέπει να δίδεται επίσης προσοχή σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί ή υπάρχει υποψία ότι έχουν Συγγενές Σύνδρομο Μακρού

QT ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενες αγωγές που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, προκαλούν διαταραχές των ηλεκτρολυτών ή είναι γνωστό ότι αυξάνουν την έκθεση στην tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.5).

Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και κακοήθειες

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς σε θεραπεία με tacrolimus ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές συσχετιζόμενες με τον ιό Epstein-Barr (EBV) και άλλες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του δέρματος και του σαρκώματος Karosi (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο συνδυασμός συγχρηγούμενων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως αντιλεμφοκυτταρικά αντισώματα (π.χ. βασιλιξιμάμπη, δακλιζουμάμπη), αυξάνει τον κίνδυνο λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών συσχετιζόμενων με τον EBV. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς αρνητικοί στο αντιγόνο του καψιδίου του ιού EBV (VCA) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Επομένως, σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ο ορολογικός έλεγχος EBV-VCA, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tacforius. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση μέσω EBV-PCR. Οι θετικοί έλεγχοι EBV-PCR ενδέχεται να παραμείνουν για μήνες και δεν αποτελούν καθαυτό ένδειξη λεμφοϋπερπλαστικής διαταραχής ή λεμφώματος.

Το σάρκωμα Karosi, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με επιθετικές μορφές της νόσου και θανατηφόρο έκβαση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί ύφεση του σαρκώματος Karosi μετά τη μείωση της έντασης της ανοσοκαταστολής.

Όπως και με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, λόγω του δυνητικού κινδύνου κακοήθων δερματικών αλλοιώσεων, η έκθεση στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη ακτινοβολία πρέπει να περιορίζεται με χρήση προστατευτικών ρούχων και αντιηλιακού με υψηλό δείκτη προστασίας.

Όπως και με άλλες ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ουσίες, ο κίνδυνος δευτεροπαθούς καρκίνου είναι άγνωστος.

Λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένης της tacrolimus, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων και ευκαιριακών λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών, ιογενών και πρωτοζωικών— όπως η CMV λοίμωξη, η νεφροπάθεια που συσχετίζεται με τον ιό BK και η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) που συσχετίζεται με τον ιό JC. Οι ασθενείς διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων από ιογενή ηπατίτιδα (για παράδειγμα, επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B και C και εκ νέου λοίμωξη, καθώς και από ηπατίτιδα E, η οποία μπορεί να καταστεί χρόνια). Αυτές οι λοιμώξεις συχνά σχετίζονται με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές ή θανατηφόρες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης μοσχεύματος, τις οποίες οι ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με επιδεινούμενη ηπατική ή νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι σύμφωνες με την κατάλληλη κλινική καθοδήγηση.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus ανέπτυξαν σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES). Εάν ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus παρουσιάσουν συμπτώματα που υποδεικνύουν PRES όπως κεφαλαλγία, αλλαγές στη διανοητική κατάσταση, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της όρασης, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ακτινολογική εξέταση (π.χ. MRI). Εφόσον διαγνωσθεί το PRES, συνιστάται επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και των επιληπτικών κρίσεων και άμεση διακοπή της συστημικής tacrolimus. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακάμπτουν πλήρως μετά από τη λήψη κατάλληλων μέτρων.

Οφθαλμικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί οφθαλμικές διαταραχές, που ορισμένες φορές εξελίχθηκαν σε απώλεια όρασης, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus. Ορισμένα περιστατικά αναφέρθηκαν σε απόφαση σχετικά με τη μετάβαση σε εναλλακτική ανοσοκαταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναφέρουν μεταβολές στην οπτική οξύτητα, μεταβολές στην οπτική αντίληψη χρωμάτων, θαμπή όραση ή έλλειμμα στα οπτικά πεδία και σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται άμεση αξιολόγηση με παραπομπή σε οφθαλμίατρο, κατά περίπτωση.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA) [συμπεριλαμβανομένων του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS) και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP)]

Η διάγνωση της TMA, συμπεριλαμβανομένων της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (HUS), που μερικές φορές οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια ή θανατηφόρο έκβαση, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, κυμαινόμενη νευρολογική εκδήλωση, νεφρική δυσλειτουργία και πυρετό. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται άμεση θεραπεία και η διακοπή της tacrolimus θα πρέπει να εξετάζεται κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Η ταυτόχρονη χορήγηση tacrolimus με έναν θηλαστικό στόχο του αναστολέα ραπαμυκίνης (mTOR) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας).

Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με tacrolimus, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (PRCA). Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν παράγοντες κινδύνου για την PRCA, όπως λοίμωξη από παρβοϊό B19, υποκείμενη νόσο ή συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που συσχετίζονται με την PRCA.

Ειδικοί πληθυσμοί

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε μη-Καυκάσιους ασθενείς και ασθενείς σε αυξημένο ανοσολογικό κίνδυνο (π.χ. επαναμεταμόσχευση, ένδειξη αντισωμάτων αντιδραστικής ομάδας, PRA).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πιθανόν να απαιτείται μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

- *Λακτόζη*
Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- *Ερυθρό 4R*
Αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις

Η συστηματικά διαθέσιμη tacrolimus, μεταβολίζεται μέσω του ηπατικού CYP3A4. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις μεταβολισμού στο γαστρεντερικό σύστημα μέσω του CYP3A4 του εντερικού τοιχώματος. Η

ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φαρμάκων φυτικής προέλευσης που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν το CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της tacrolimus και, συνακόλουθα, να αυξήσει ή να μειώσει τα επίπεδα συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα. Παρομοίως, η διακοπή αυτών των προϊόντων ή των φαρμάκων φυτικής προέλευσης μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό του μεταβολισμού της tacrolimus και συνεπώς τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα.

Μελέτες φαρμακοκινητικής έχουν υποδείξει ότι η αύξηση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς του CYP3A4 είναι αποτέλεσμα κυρίως της αύξησης της βιοδιαθεσιμότητας της tacrolimus από του στόματος, η οποία οφείλεται σε αναστολή του γαστρεντερικού μεταβολισμού. Η επίδραση στην ηπατική κάθαρση είναι λιγότερο έκδηλη.

Συνιστάται έντονα στενή παρακολούθηση των επιπέδων συγκέντρωσης της tacrolimus στο αίμα, υπό την επίβλεψη ιατρού ειδικού στις μεταμοσχεύσεις, καθώς και η παρακολούθηση της λειτουργίας του μοσχεύματος, της παράτασης του διαστήματος QT (με ΗΚΓ), της νεφρικής λειτουργίας και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νευροτοξικότητας, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα ουσίες που μπορούν να τροποποιήσουν τον μεταβολισμό μέσω του CYP3A4 καθώς και η κατάλληλη προσαρμογή ή διακοπή της δόσης της tacrolimus, εφόσον απαιτείται, προκειμένου να διατηρηθεί παρόμοια έκθεση στην tacrolimus (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Παρομοίως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη χρήση tacrolimus ταυτόχρονα με πολλαπλές ουσίες που επηρεάζουν το CYP3A4, καθώς οι επιδράσεις από την έκθεση στην tacrolimus μπορεί να ενισχυθούν ή να εξουδετερωθούν.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην tacrolimus παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Τα παραδείγματα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν προορίζονται να είναι πλήρη ή ολοκληρωμένα και συνεπώς θα πρέπει να συμβουλευέστε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με την tacrolimus για πληροφορίες σχετικά με την οδό μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους πιθανούς κινδύνους και τις συγκεκριμένες ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται σε σχέση με τη συγχορήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν επιδράσεις στην tacrolimus

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) (βλ. παράγραφο 4.4).	Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ ή τον χυμό γκρέιπφρουτ
Κυκλοσπορίνη	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιάσουν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις.	Η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης και tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).
Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις:	Μπορεί να ενισχύσουν τις νεφροτοξικές ή νευροτοξικές επιδράσεις της tacrolimus.	Η ταυτόχρονη χρήση της tacrolimus με φάρμακα που είναι γνωστό ότι έχουν νεφροτοξικές επιδράσεις θα πρέπει να

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
αμινογλυκοσίδες, αναστολείς της γυράσης, βανκομυκίνη, σουλφαμεθοξαζόλη + τριμεθοπρίμη, ΜΣΑΦ, γκανσικλοβίρη, ακυκλοβίρη, αμφοτερικίνη Β, ιβουπροφαίνη, σιδοφοβίρη, φοσκαρνέτη		αποφεύγεται. Όταν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρακολουθείτε τη νεφρική λειτουργία και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται.
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. τελθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη), αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη), αναστολείς της HCV πρωτεάσης (π.χ. τελαπρεβίρη, βοσεπρεβίρη και ο συνδυασμός ομπιτασβίρης και παραιτιπρεβίρης με ριτοναβίρη, όταν χρησιμοποιείται με και χωρίς ντασαμπουβίρη), νεφαζοδόνη, τον φαρμακοκινητικό ενισχυτή κομπισιστάτη και τους αναστολείς κινάσης ιδεαλισίμπη, σεριτινίμπη. Ισχυρές αλληλεπιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί με το μακρολιδικό αντιβιοτικό ερυθρομυκίνη	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νεφροτοξικότητας, νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT), που απαιτεί στενή επιτήρηση (βλ. παράγραφο 4.4) Μπορεί να παρατηρηθούν ταχείες και έντονες αυξήσεις στα επίπεδα της tacrolimus, ακόμη και εντός 1-3 ημερών μετά τη συγχορήγηση, παρά την άμεση μείωση της δόσης της tacrolimus. Η συνολική έκθεση στην tacrolimus μπορεί να αυξηθεί > 5 φορές. Όταν συγχορηγούνται συνδυασμοί ριτοναβίρης, η έκθεση στην tacrolimus μπορεί να αυξηθεί > 50 φορές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν μείωση της δόσης της tacrolimus, ενώ ενδεχομένως να χρειαστεί επίσης προσωρινή διακοπή της χορήγησης της tacrolimus. Η επίδραση στις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα μπορεί να παραμείνει για αρκετές ημέρες μετά την ολοκλήρωση της συγχορήγησης.	Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, εξετάστε το ενδεχόμενο να παραλείψετε τη δόση της tacrolimus την ημέρα έναρξης του ισχυρού αναστολέα CYP3A4. Ξεκινήστε και πάλι την tacrolimus την επόμενη ημέρα σε μειωμένη δόση με βάση τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα. Οι αλλαγές στη δόση ή/και στη συχνότητα χορήγησης των δόσεων της tacrolimus θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται όπως απαιτείται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον αναστολέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση, η επιλογή της κατάλληλης δόσης και συχνότητας χορήγησης της tacrolimus θα πρέπει να καθορίζονται από τις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα. Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Μέτριοι ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4: αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. φλουκοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, κλτριμαζόλη, μικοναζόλη), τα μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. αζιθρομυκίνη), αναστολείς	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) (βλ.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα, ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών από τη συγχορήγηση. Μειώστε τη δόση της tacrolimus εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη), αμιωδαρόνη, δαναζόλη, αιθυνυλοιστραδιόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη, τα αντικά κατά του HCV ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη, το αντιικό λετερμοβίρη για τον κυτταρομεγαλοϊό CMV, οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης νιλοτινίβη, κριζοτινίβη, ιματινίβη και (κινέζικα) φάρμακα φυτικής προέλευσης που περιέχουν εκχυλίσματα του <i>Schisandra sphenanthera</i>	παράγραφο 4.4). Μπορεί να προκληθεί ταχεία αύξηση του επιπέδου της tacrolimus.	Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
<i>In vitro</i> , οι παρακάτω ουσίες έχουν καταδειχθεί ότι είναι δυνητικοί αναστολείς του μεταβολισμού της tacrolimus: βρωμοκρυπτίνη, κορτιζόνη, δαψόνη, εργοταμίνη, γεστοδένη, λιδοκαΐνη, μεφαινυτοΐνη, μιδαζολάμη, νιλβαδιπίνη, νοραιθιστερόνη, κινιδίνη, ταμοξιφαίνη	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT) (βλ. παράγραφο 4.4).	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, το ΗΚΓ για παράταση του διαστήματος QT και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4: ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη, μιτοτάνη ή St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης (βλ. παράγραφο 4.4). Η μέγιστη επίδραση στις συγκεντρώσεις της tacrolimus στο αίμα μπορεί να επιτευχθεί 1-2 εβδομάδες μετά τη συγχορήγηση. Η επίδραση μπορεί να παραμείνει 1-2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.	Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση. Εάν δεν είναι εφικτό να αποφευχθεί, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται μια αύξηση στη δόση της tacrolimus. Οι αλλαγές στη δόση της tacrolimus θα πρέπει να εξατομικεύονται και να προσαρμόζονται με βάση τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus, οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται κατά την έναρξη, να παρακολουθούνται συχνά σε όλη τη διάρκεια (ξεκινώντας εντός των πρώτων λίγων ημερών) και να επαναξιολογούνται κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας με τον επαγωγέα του CYP3A4 και μετά από αυτήν. Μετά την ολοκλήρωση της χρήσης του επαγωγέα του CYP3A4, η δόση της tacrolimus μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί σταδιακά. Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4: μεταμιζόλη, φαινοβαρβιτάλη, ισονιαζίδη, ριφαμπουτίνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη ασθενείς επαγωγείς του CYP3A4: φλουκλοξακιλλίνη	Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης (βλ. παράγραφο 4.4).	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Παρακολουθείτε τη λειτουργία του μοσχεύματος.
Κασποφουνγκίνη	Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης δεν έχει επιβεβαιωθεί.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.
Κανναβιδιόλη (αναστολέας P-gr)	Έχουν υπάρξει αναφορές για αυξημένα επίπεδα tacrolimus στο αίμα κατά την ταυτόχρονη χρήση tacrolimus και κανναβιδιόλης. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της εντερικής Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα της tacrolimus.	Η tacrolimus και η κανναβιδιόλη θα πρέπει να συγχρηγούνται με προσοχή, υπό στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρακολουθήστε των ελάχιστων συγκεντρώσεων tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμογή της δόσης της tacrolimus, εφόσον απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)
Προϊόντα που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, π.χ.: ΜΣΑΦ, από του στόματος αντιπηκτικά ή από του στόματος αντιδιαβητικά	Η tacrolimus δεσμεύεται εκτενώς σε πρωτεΐνες του πλάσματος. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλες δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).
Προκινητικοί παράγοντες: μετοκλοπραμίδη, σιμετιδίνη και υδροξείδιο μαγνησίου-αλουμινίου	Μπορεί να αυξήσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. νευροτοξικότητας, παράτασης του διαστήματος QT).	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και μειώστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Παρακολουθείτε στενά τη νεφρική λειτουργία, για παράταση του διαστήματος QT μέσω ΗΚΓ και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Δόσεις συντήρησης των κορτικοστεροειδών	Μπορεί να μειώσει τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και να αυξήσει τον κίνδυνο	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και αυξήστε τη δόση της tacrolimus,

Κατηγορία ή όνομα φαρμάκου/ουσίας	Επίδραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων	Συστάσεις σχετικά με τη συγχορήγηση
	απόρριψης (βλ. παράγραφο 4.4).	εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Παρακολουθείτε στενά τη λειτουργία του μοσχεύματος.
Υψηλή δόση πρεδνιζολόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης	Μπορεί να έχει επίδραση στα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα (αύξηση ή μείωση) κατά τη χορήγηση για τη θεραπεία της οξείας απόρριψης.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται.
Θεραπεία με αντικά άμεσης δράσης (DAA)	Μπορεί να έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική της tacrolimus με αλλαγές στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, σε σχέση με την κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας. Μπορεί να προκληθεί μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα. Ωστόσο, το ενδεχόμενο αναστολής του CYP3A4 ορισμένων DAA μπορεί να αντισταθμίσει αυτήν την επίδραση ή να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα tacrolimus στο αίμα.	Παρακολουθείτε συχνά τις ελάχιστες συγκεντρώσεις της tacrolimus στο ολικό αίμα και προσαρμόστε τη δόση της tacrolimus, εάν απαιτείται για να διασφαλίσετε τη συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

Η ταυτόχρονη χορήγηση tacrolimus με έναν θηλαστικό στόχο του αναστολέα ραπαμυκίνης (mTOR) (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (συμπεριλαμβανομένων του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου και της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθώς η θεραπεία με tacrolimus μπορεί να συσχετίζεται με υπερκαλιαιμία ή μπορεί να αυξήσει την προϋπάρχουσα υπερκαλιαιμία, θα πρέπει να αποφεύγονται η υψηλή πρόσληψη καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. αμιλορίδη, τριαμετένη ή σπειρονολακτόνη) (βλ. παράγραφο 4.4). Προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η tacrolimus συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες που αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως η τριμεθοπρίμη και η κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη), καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι δρα ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Επίδραση της tacrolimus στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η tacrolimus είναι γνωστός αναστολέας του CYP3A4. Γι' αυτό, η ταυτόχρονη χρήση tacrolimus με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων. Ο χρόνος ημιζωής της κυκλοσπορίνης παρατείνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα με tacrolimus. Επιπρόσθετα, μπορεί να παρουσιαστούν συνεργικές/αθροιστικές νεφροτοξικές δράσεις. Γι' αυτούς τους λόγους, δε συνιστάται η συνδυασμένη χορήγηση κυκλοσπορίνης και tacrolimus και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν χορηγείται tacrolimus σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η tacrolimus έχει δείχθει ότι αυξάνει τα επίπεδα της φαινοτοϊνης στο αίμα.

Επειδή η tacrolimus ενδέχεται να μειώσει την κάθαρση των στεροειδών αντισυλληπτικών οδηγώντας σε αυξημένη έκθεση στις ορμόνες, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν αποφασίζονται αντισυλληπτικά μέτρα.

Υπάρχει περιορισμένη γνώση για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ της tacrolimus και των στατινών. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φαρμακοκινητική των στατινών παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστη από τη συγχορήγηση tacrolimus. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η tacrolimus μπορεί δυνητικά να μειώσει την κάθαρση και να αυξήσει το χρόνο ημιζωής της πεντοβαρβιτάλης και της αντιτυρίνης.

Μυκοφαινολικό οξύ

Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη μετάβαση της θεραπείας συνδυασμού από την κυκλοσπορίνη, η οποία παρεμβαίνει στην εντεροηπατική επανακυκλοφορία του μυκοφαινολικού οξέος, στην tacrolimus, η οποία στερείται αυτήν την επίδραση, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολές στην έκθεση στο μυκοφαινολικό οξύ. Τα φάρμακα που παρεμβαίνουν στον εντεροηπατικό κύκλο του μυκοφαινολικού οξέος έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν το επίπεδο στο πλάσμα και την αποτελεσματικότητα του μυκοφαινολικού οξέος. Η παρακολούθηση της θεραπείας με το μυκοφαινολικό οξύ μπορεί να είναι απαραίτητη κατά τη μετάβαση από την κυκλοσπορίνη στην tacrolimus ή το αντίστροφο.

Τα ανοσοκατασταλτικά μπορεί να επηρεάσουν την απόκριση σε εμβολιασμό και οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tacrolimus. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένα στις γυναίκες δείχνουν ότι η tacrolimus διαπερνά τον πλακούντα. Υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας στο νεογέννητο (π.χ. επίπτωση σε νεογνά 7,2%, δηλ. 8 στα 111) που τείνει να ομαλοποιείται αυθόρμητα. Το ενδεχόμενο θεραπείας με tacrolimus μπορεί να εξεταστεί σε έγκυες γυναίκες όταν δεν υπάρχει ασφαλέστερη εναλλακτική θεραπεία και όταν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Σε περίπτωση *in utero* έκθεσης, συνιστάται παρακολούθηση του νεογέννητου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της tacrolimus (ιδιαίτερα επιδράσεις στους νεφρούς).

Αποτελέσματα από μια μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας [EUPAS37025]

Μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας ανέλυσε 2.905 κύσεις από το μητρώο Transplant Pregnancy Registry International (TPRI), αξιολογώντας τις εκβάσεις σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus (383 αναφέρθηκαν προοπτικά, συμπεριλαμβανομένων 247 ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και 136 ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος), καθώς και όσες είχαν λάβει άλλα ανοσοκατασταλτικά. Βάσει περιορισμένων δεδομένων (289 προοπτικά αναφερόμενες κύσεις που εκτέθηκαν στην tacrolimus το 1ο τρίμηνο), τα αποτελέσματα δεν υπέδειξαν αυξημένο κίνδυνο μείζονων δυσπλασιών. Παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός αυτόματης έκτρωσης μεταξύ των γυναικών που έλαβαν tacrolimus σε σύγκριση με εναλλακτικά ανοσοκατασταλτικά. Μεταξύ των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού υπήρχε επίσης υψηλότερος επιπολασμός προεκλαμψίας σε γυναίκες που έλαβαν tacrolimus. Ωστόσο, συνολικά, δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τον κίνδυνο αυτών των εκβάσεων. Μεταξύ των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος που εκτέθηκαν στην tacrolimus, το 45%-55% των ζώντων γεννήσεων ήταν πρόωρες, ενώ το 75%-85% είχε φυσιολογικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για τη θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά, ωστόσο τα συμπεράσματα είναι ανεπαρκή λόγω περιορισμένων στοιχείων.

Σε αρουραίους και κουνέλια, η tacrolimus προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε δόσεις που επέδειξαν μητρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεδομένα στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι η tacrolimus απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή δεν μπορούν να αποκλεισθούν επιβλαβείς δράσεις στο νεογέννητο, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν Tacforius.

Γονιμότητα

Έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους αρνητική επίδραση της tacrolimus στη γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένης ποσότητας και κινητικότητας σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η tacrolimus μπορεί να προκαλέσει οπτικές και νευρολογικές διαταραχές. Η επίδραση αυτή μπορεί να ενισχυθεί, εάν η tacrolimus χορηγηθεί σε συνδυασμό με οινόπνευμα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της tacrolimus στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συσχετίζονται με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες είναι συχνά δύσκολο να τεκμηριωθεί, λόγω της υποκείμενης νόσου και της σύγχρονης χρήσης πολλών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (που παρουσιάζονται σε > 10% των ασθενών) είναι τρόμος, νεφρική δυσλειτουργία, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, σακχαρώδης διαβήτης, υπερκαλιαιμία, λοιμώξεις, υπέρταση και αϋπνία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όπως είναι ευρέως γνωστό για άλλους ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, οι ασθενείς που λαμβάνουν tacrolimus διατρέχουν συχνά αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών και πρωτοζωικών). Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν. Μπορεί να εμφανισθούν τόσο γενικευμένες όσο και τοπικές λοιμώξεις.

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένου των καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης tacrolimus έχουν αναφερθεί περιπτώσεις CMV λοίμωξης, νεφροπάθειας συσχετιζόμενης με τον ιό BK, καθώς και περιπτώσεις προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας συσχετιζόμενης με τον ιό JC.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών. Σε συσχέτιση με την αγωγή με tacrolimus έχουν αναφερθεί τόσο καλοήγη όσο και κακοήγη νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένων λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών συσχετιζόμενων με τον EBV, κακοηθειών του δέρματος και σάρκωμα Kaposi.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

συχνές: αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, μη φυσιολογικές αναλύσεις των ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρωση

όχι συχνές: διαταραχές της πήξης, πανκυτοπενία, ουδετεροπενία, μη φυσιολογικές αναλύσεις για την πήξη και ροή του αίματος, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
 σπάνιες: θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, υποπροθρομβιναιμία
 μη γνωστές: αιμικής ερυθροκυτταρική απλασία, ακοκκιοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν tacrolimus (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

σπάνιες: υπερτρίχωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

πολύ συχνές: σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμικές καταστάσεις, υπερκαλιαιμία
 συχνές: μεταβολική οξέωση, άλλες διαταραχές των ηλεκτρολυτών, υπονατρίαζαιμία, υπερφόρτωση με υγρά, υπερουριχαιμία, υπομαγνησισαιμία, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίαιμία, μειωμένη όρεξη, υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποφωσφαταιμία
 όχι συχνές: αφυδάτωση, υπογλυκαιμία, υποπρωτεΐναιμία, υπερφωσφαταιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

πολύ συχνές: αϋπνία
 συχνές: σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, συμπτώματα άγχους, ψευδαίσθηση, ψυχικές διαταραχές, καταθλιπτική διάθεση, διαταραχές και ενοχλήσεις της διάθεσης, εφιάλτης
 όχι συχνές: ψυχωσική διαταραχή

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

πολύ συχνές: κεφαλαλγία, τρόμος
 συχνές: διαταραχές του νευρικού συστήματος, σπασμοί, διαταραχές της συνείδησης, περιφερικές νευροπάθειες, ζάλη, παραισθησίες και δυσαισθησίες, μειωμένη ικανότητα στη γραφή
 όχι συχνές: εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κόμα, διαταραχές του λόγου και γλωσσικές διαταραχές, παράλυση και πάρεση, αμνησία
 σπάνιες: υπερτονία
 πολύ σπάνιες: μυασθένεια
 μη γνωστές: σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Οφθαλμικές διαταραχές

συχνές: οφθαλμικές διαταραχές, θαμπή όραση, φωτοφοβία
 όχι συχνές: καταρράκτης
 σπάνιες: τύφλωση
 όχι γνωστή: οπτική νευροπάθεια

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

συχνές: εμβοές
 όχι συχνές: υποακοΐα
 σπάνιες: νευροαισθητήριοι κώφωση
 πολύ σπάνιες: έκπτωση της ακουστικής οξύτητας

Καρδιακές διαταραχές

συχνές: ισχαιμικές διαταραχές της στεφανιαίας αρτηρίας, ταχυκαρδία
 όχι συχνές: καρδιακές ανεπάρκειες, κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, καρδιομυοπάθειες, κοιλιακή υπερτροφία, αίσθημα παλμών

σπάνιες: περικαρδιακή συλλογή
πολύ σπάνιες: κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου

Αγγειακές διαταραχές

πολύ συχνές: υπέρταση
συχνές: θρομβοεμβολικά και ισχαιμικά συμβάματα, αγγειακές υποτασικές διαταραχές, αιμορραγία, περιφερικές αγγειακές διαταραχές
όχι συχνές: εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση άκρου, καταπληξία, έμφραγμα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

συχνές: διαταραχές του πνευμονικού παρεγχύματος, δύσπνοια, υπεζωκοτική συλλογή, βήχας, φαρυγγίτιδα, ρινική συμφόρηση και φλεγμονές
όχι συχνές: αναπνευστικές ανεπάρκειες, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα
σπάνιες: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

πολύ συχνές: διάρροια, ναυτία
συχνές: σημεία και συμπτώματα του γαστρεντερικού, έμετος, γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, γαστρεντερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, γαστρεντερικές αιμορραγίες, γαστρεντερική εξέλκωση και διάτρηση, ασκίτης, στοματίτιδα και εξέλκωση, δυσκοιλιότητα, δυσπεπτικά σημεία και συμπτώματα, μετεωρισμός, τυμπανισμός και διάταση, χαλαρά κόπρανα
όχι συχνές: οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, παραλυτικός ειλεός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μειωμένη γαστρική κένωση
σπάνιες: ψευδοκύστη του παγκρέατος, ατελής ειλεός

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

συχνές: διαταραχές χοληδόχου πόρου, ηπατοκυτταρική βλάβη και ηπατίτιδα, χολόσταση και ίκτερος
σπάνιες: φλεβοοποφρακτική ηπατοπάθεια, θρόμβωση ηπατικής αρτηρίας
πολύ σπάνιες: ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

συχνές: εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία, ακμή, αυξημένη εφίδρωση
όχι συχνές: δερματίτιδα, φωτοευαισθησία
σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell)
πολύ σπάνιες: σύνδρομο Stevens-Johnson

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

συχνές: αρθραλγία, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, άλγος στα άκρα
όχι συχνές: αρθροπάθειες
σπάνιες: κινητικότητα μειωμένη

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

πολύ συχνές: νεφρική δυσλειτουργία
συχνές: νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, τοξική νεφροπάθεια, νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος, ολιγουρία, συμπτώματα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας
όχι συχνές: ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, ανουρία
πολύ σπάνιες: νεφροπάθεια, αιμορραγική κυστίτιδα

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

όχι συχνές: δυσμηνόρροια και αιμορραγία της μήτρας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

συχνές: πυρετικές διαταραχές, άλγος και δυσφορία, ασθενικές καταστάσεις, οίδημα, διαταραχή της αίσθησης της θερμοκρασίας σώματος

όχι συχνές: γριππώδης συνδρομή, αίσθηση εκνευρισμού, αίσθηση μη φυσιολογική, πολυοργανική ανεπάρκεια, αίσθημα πίεσης στο θώρακα, δυσανεξία στη θερμοκρασία
σπάνιες: πτώση, έλκος, αίσθημα σύσφιγξης στο θώρακα, δίψα
πολύ σπάνιες: αυξημένος λιπώδης ιστός

Παρακλινικές εξετάσεις

πολύ συχνές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές
συχνές: αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος αυξημένο
όχι συχνές: αμυλάση αίματος αυξημένη, μη φυσιολογικό ΗΚΓ, καρδιακός ρυθμός και σφυγμός μη φυσιολογικός, σωματικό βάρος μειωμένο, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη
πολύ σπάνιες: ηχωκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό, παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

συχνές: δυσλειτουργία πρωτογενούς μοσχεύματος

Έχουν παρατηρηθεί λάθη στη φαρμακευτική αγωγή, που περιλαμβάνουν την ακούσια, χωρίς πρόθεση ή επιτήρηση αντικατάσταση του άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης σκευάσματος tacrolimus. Έχει αναφερθεί ένας αριθμός συσχετιζόμενων περιπτώσεων απόρριψης μοσχεύματος (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο πόνος στα άκρα έχει περιγραφεί σε αρκετές δημοσιευμένες αναφορές περιπτώσεων ως μέρος της δράσης του αναστολέα της καλσινευρίνης που επάγει το σύνδρομο πόνου (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)). Αυτό τυπικά εμφανίζεται ως ένας αμφίπλευρος και συμμετρικός, σοβαρός, ανερχόμενος πόνος στα κάτω άκρα και μπορεί να σχετίζεται με πολύ υψηλά θεραπευτικά επίπεδα tacrolimus. Το σύνδρομο μπορεί να ανταποκριθεί στη μείωση της δόσης tacrolimus. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ήταν απαραίτητη η εναλλακτική ανοσοκαταστολή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία αναφορικά με την υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας με την tacrolimus: τα συμπτώματα περιλάμβαναν τρόμο, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργο και αυξήσεις στα επίπεδα συγκέντρωσης του αζώτου ουρίας αίματος, της κρεατινίνης ορού και της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για τη θεραπεία με tacrolimus. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να ακολουθηθεί συμπτωματική θεραπεία. Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους της, τη μικρή της διαλυτότητα στο νερό και την εκτεταμένη σύνδεση με τα ερυθροκύτταρα και τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αναμένεται ότι η tacrolimus δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Σε μεμονωμένους ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα στο αίμα, η αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση ήταν αποτελεσματικές στη μείωση των τοξικών συγκεντρώσεων. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από το στόμα, η πλύση στομάχου και/ή η χρήση προσροφητικών ουσιών (όπως ο ενεργός άνθρακας) μπορεί να βοηθήσει, εάν χρησιμοποιηθεί σύντομα μετά την πρόσληψη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς της καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD02

Μηχανισμός δράσης

Σε μοριακό επίπεδο, οι δράσεις της tacrolimus φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω σύνδεσης με μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη (FKBP12), η οποία ευθύνεται για την ενδοκυτταρική συσσώρευση της ουσίας. Το σύμπλεγμα FKBP12-tacrolimus συνδέεται ειδικά και ανταγωνιστικά στην καλσινευρίνη και την αναστέλλει, οδηγώντας έτσι σε ασβεστιο-εξαρτώμενη αναστολή των μονοπατιών μεταγωγής σήματος στα Τ κύτταρα και εμποδίζοντας συνακόλουθα τη μεταγραφή μιας διακριτής ομάδας γονιδίων κυτταροκινών.

Η tacrolimus είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας με αποδεδειγμένη δράση τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* πειράματα.

Συγκεκριμένα, η tacrolimus αναστέλλει τη δημιουργία κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία κυρίως ευθύνονται για την απόρριψη μοσχεύματος. Η tacrolimus καταστέλλει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και τον εξαρτώμενο από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων, καθώς επίσης και τον σχηματισμό λεμφοκινών (όπως ιντερλευκινών-2, -3 και γ-ιντερφερόνης) και την έκφραση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2.

Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν με την μορφή μία φορά ημερησίως tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης

Μεταμόσχευση ήπατος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης, και των δύο σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, συγκρίθηκαν σε 471 *de novo* λήπτες ηπατικών μοσχευμάτων. Η συχνότητα συμβαμάτων οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία μέσα στις πρώτες 24 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ήταν 32,6% για την ομάδα της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης (N = 237) και 29,3% για την ομάδα της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης (N = 234). Η διαφορά θεραπείας (tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης - tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης) ήταν 3,3% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-5,7%, 12,3%]). Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 89,2% για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και 90,8% για την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης. Στο σκέλος της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης απεβίωσαν 25 ασθενείς (14 γυναίκες, 11 άνδρες) και στο σκέλος της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης απεβίωσαν 24 ασθενείς (5 γυναίκες, 19 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 85,3% για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και 85,6% για την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης.

Μεταμόσχευση νεφρού

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης, και των δύο σε συνδυασμό με μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF) και κορτικοστεροειδή συγκρίθηκαν σε 667 *de novo* λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η συχνότητα συμβαμάτων οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία μέσα στις πρώτες 24 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση ήταν 18,6% για την ομάδα της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης (N = 331) και 14,9% για την ομάδα της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης (N = 336). Η διαφορά θεραπείας (tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης - tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης) ήταν 3,8% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [-2,1%, 9,6%]). Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 96,9% για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και 97,5% για την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης. Στο

σκέλος της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης απεβίωσαν 10 ασθενείς (3 γυναίκες, 7 άνδρες) και στο σκέλος της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης απεβίωσαν 8 ασθενείς (3 γυναίκες, 5 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 91,5% για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και 92,8% την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης, της κυκλοσπορίνης και της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, όλων σε συνδυασμό με επαγωγή αντισώματος βασιλιξιμάμπης, MMF και κορτικοστεροειδή, συγκρίθηκαν σε 638 *de novo* λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων. Η συχνότητα εμφάνισης αποτυχίας αποτελεσματικότητας στους 12 μήνες (οριζόμενης ως θανάτου, απώλειας μοσχεύματος, οξείας απόρριψης επιβεβαιωμένης με βιοψία ή απώλειας του ασθενή από την παρακολούθηση) ήταν 14,0% στην ομάδα της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης (N = 214), 15,1% στην ομάδα της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης (N = 212) και 17,0% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (N = 212). Η διαφορά θεραπείας ήταν -3,0% (tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης - κυκλοσπορίνη) (διάστημα εμπιστοσύνης 95,2% [-9,9%, 4,0%]) για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι της κυκλοσπορίνης και -1,9% (tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης - κυκλοσπορίνη) (διάστημα εμπιστοσύνης 95,2% [-8,9%, 5,2%]) για την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης έναντι της κυκλοσπορίνης. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών στους 12 μήνες ήταν 98,6% για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, 95,7% για την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης και 97,6% για την κυκλοσπορίνη. Στο σκέλος της tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης απεβίωσαν 3 ασθενείς (όλοι άνδρες), στο σκέλος της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης απεβίωσαν 10 ασθενείς (3 γυναίκες, 7 άνδρες) και στο σκέλος της κυκλοσπορίνης απεβίωσαν 6 ασθενείς (3 γυναίκες, 3 άνδρες). Η επιβίωση του μοσχεύματος στους 12 μήνες ήταν 96,7% για την tacrolimus καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, 92,9% για την tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης και 95,7% για την κυκλοσπορίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των καψακίων tacrolimus άμεσης αποδέσμευσης δύο φορές ημερησίως χορηγούμενων σε πρωτογενή μεταμόσχευση οργάνου

Σε προοπτικές, μελέτες η tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης χορηγούμενη από του στόματος ερευνήθηκε ως κύριο ανοσοκατασταλτικό σε περίπου 175 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα, 475 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος και 630 ασθενείς μετά από μεταμόσχευση εντέρου. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας της tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος σε αυτές τις δημοσιευμένες μελέτες εμφανίστηκε παρόμοιο με όσα αναφέρθηκαν στις μεγάλες μελέτες, όπου η tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης χρησιμοποιήθηκε ως κύρια θεραπεία σε μεταμόσχευση ήπατος, νεφρού και καρδιάς. Τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα για κάθε ένδειξη αναφέρονται περιληπτικά παρακάτω.

Μεταμόσχευση πνεύμονα

Η ενδιάμεση ανάλυση μιας πρόσφατης πολυκεντρικής μελέτης με χρήση tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος, αναφέρθηκε στις περιπτώσεις 110 ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην tacrolimus ή στην κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,01 έως 0,03 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,05 έως 0,3 mg/kg/ημέρα. Εντός του πρώτου χρόνου μετά τη μεταμόσχευση αναφέρθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων οξείας απόρριψης για την tacrolimus έναντι των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη (11,5% έναντι 22,6%) και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας απόρριψης, του συνδρόμου αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (2,86% έναντι 8,57%). Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στον 1 χρόνο ήταν 80,8% στην ομάδα της tacrolimus και 83% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη συμπεριέλαβε 66 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε tacrolimus έναντι 67 ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,025 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,15 mg/kg/ημέρα με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα

επίπεδα συγκέντρωσης 10 έως 20 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών στον 1 χρόνο ήταν 83% για την ομάδα της tacrolimus και 71% για την ομάδα της κυκλοσπορίνης. Το ποσοστό επιβίωσης στα 2 χρόνια ήταν 76% και 66%, αντίστοιχα. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης ανά 100 ημέρες ασθένειας ήταν αριθμητικά λιγότερα στην ομάδα της tacrolimus (0,85 επεισόδια) από ότι στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (1,09 επεισόδια). Αποφρακτική βρογχολίτιδα αναπτύχθηκε σε 21,7% των ασθενών της ομάδας της tacrolimus σε σύγκριση με 38,0% των ασθενών της ομάδας της κυκλοσπορίνης ($p = 0,025$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς σε αγωγή με κυκλοσπορίνη ($n = 13$) χρειάστηκε να μεταβούν σε αγωγή με tacrolimus από ότι ασθενείς σε αγωγή με tacrolimus που χρειάστηκε να μεταβούν σε αγωγή με κυκλοσπορίνη ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Σε μία επιπλέον μελέτη δύο κέντρων, 26 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της tacrolimus έναντι 24 ασθενών στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η αγωγή με tacrolimus άρχισε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 0,05 mg/kg/ημέρα και η από του στόματος tacrolimus χορηγήθηκε σε δόση 0,1 έως 0,3 mg/kg/ημέρα, με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 12 έως 15 ng/ml. Το ποσοστό επιβίωσης στον 1 χρόνο ήταν 73,1% στην ομάδα της tacrolimus έναντι 79,2% στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Η απουσία οξείας απόρριψης ήταν υψηλότερη στην ομάδα της tacrolimus στους 6 μήνες (57,7% έναντι 45,8%) και στον 1 χρόνο μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα (50% έναντι 33,3%). Οι τρεις μελέτες έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης ήταν αριθμητικά μικρότερη με την tacrolimus και στις τρεις μελέτες ενώ μία από τις μελέτες ανέφερε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης συνδρόμου αποφρακτικής βρογχολίτιδας με την tacrolimus.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Μια πολυκεντρική μελέτη με χρήση tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος περιέλαβε 205 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην tacrolimus ($n=103$) ή στην κυκλοσπορίνη ($n=102$). Η αρχική από του στόματος δόση tacrolimus κατά το πρωτόκολλο ήταν 0,2 mg/kg/ημέρα, με επακόλουθες προσαρμογές της δόσης με στόχο κατώτερα επίπεδα συγκέντρωσης 8 έως 15 ng/ml μέχρι την Ημέρα 5 και 5 έως 10 ng/ml μετά το Μήνα 6. Η επιβίωση του παγκρέατος στον 1 χρόνο ήταν σημαντικά ανώτερη με την tacrolimus: 91,3% έναντι 74,5% με την κυκλοσπορίνη ($p < 0,0005$), ενώ η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες. Συνολικά, 34 ασθενείς άλλαξαν θεραπεία από κυκλοσπορίνη σε tacrolimus, ενώ μόνο 6 ασθενείς της ομάδας της tacrolimus χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία.

Μεταμόσχευση εντέρου

Δημοσιευμένη κλινική εμπειρία από ένα κέντρο για τη χρήση tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης από του στόματος ως κύριας θεραπείας μετά από μεταμόσχευση εντέρου έδειξε ότι το αναλογιστικό ποσοστό επιβίωσης 155 ασθενών (65 με μεταμόσχευση εντέρου μόνο, 75 με μεταμόσχευση ήπατος και εντέρου, και 25 με πολυσπλαχνική μεταμόσχευση) που έλαβαν tacrolimus και πρεδνιζόνη ήταν 75% στον 1 χρόνο, 54% στα 5 χρόνια και 42% στα 10 χρόνια. Στα πρώτα χρόνια, η αρχική δόση tacrolimus από του στόματος ήταν 0,3 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα συνεχώς βελτιώνονταν με την αυξανόμενη εμπειρία στη διάρκεια 11 χρόνων. Μια ποικιλία καινοτομιών, όπως οι τεχνικές για την έγκαιρη ανίχνευση λοιμώξεων από τον ιό Epstein-Barr (EBV) και από τον CMV, ο εμπλουτισμός μυελού των οστών, η συμπληρωματική χρήση του ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-2 δακλιζουμάμπης, οι μικρότερες αρχικές δόσεις tacrolimus με στόχο κατώτερα επίπεδα 10 έως 15 ng/ml και, πλέον πρόσφατα, η ακτινοβολία των αλλομοσχευμάτων, θεωρήθηκαν ότι έχουν συνεισφέρει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων στην ένδειξη αυτή με την πάροδο του χρόνου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Στον άνθρωπο έχει δειχθεί ότι η tacrolimus μπορεί να απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα. Η διαθέσιμη tacrolimus γενικά απορροφάται ταχέως. Το Tacforius είναι ένα σκεύασμα tacrolimus παρατεταμένης αποδέσμευσης που έχει ως αποτέλεσμα ένα προφίλ παρατεταμένης απορρόφησης από του στόματος, με μέσο χρόνο ως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα (C_{max}) ίσο με περίπου 2 ώρες (t_{max}).

Η απορρόφηση ποικίλει και η μέση βιοδιαθεσιμότητα της tacrolimus από το στόμα (η οποία έχει μελετηθεί με το σκεύασμα των καψακίων άμεσης αποδέσμευσης) κυμαίνεται από 20% - 25% (ατομική διακύμανση σε ενήλικες ασθενείς 6% - 43%). Η βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος των καψακίων tacrolimus παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν μειωμένη όταν χορηγήθηκε μετά από γεύμα. Τόσο ο ρυθμός όσο και η έκταση της απορρόφησης των καψακίων tacrolimus παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν μειωμένα όταν χορηγήθηκε με φαγητό. Η ροή της χολής δεν επηρεάζει την απορρόφηση της tacrolimus και, επομένως, η θεραπεία με Tacforius μπορεί να αρχίσει από του στόματος.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της AUC και των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης των καψακίων tacrolimus παρατεταμένης αποδέσμευσης στο ολικό αίμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η παρακολούθηση των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης στο ολικό αίμα παρέχει, ως εκ τούτου, μια καλή εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης.

Κατανομή

Στον άνθρωπο, η κατανομή της tacrolimus μετά από ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να περιγραφεί ως διφασική. Στη συστηματική κυκλοφορία, η tacrolimus συνδέεται ισχυρά με τα ερυθροκύτταρα με αποτέλεσμα λόγο κατανομής των συγκεντρώσεων στο ολικό αίμα/πλάσμα κατά προσέγγιση 20:1. Στο πλάσμα, η tacrolimus συνδέεται σε πολύ μεγάλο βαθμό (> 98,8%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την λευκωματίνη ορού και την α-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η tacrolimus κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση με βάση τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι περίπου 1300 l (σε υγιή άτομα). Αντίστοιχα δεδομένα με βάση το ολικό αίμα έδωσαν κατά μέσο όρο 47,6 l.

Βιομετασχηματισμός

Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ, κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450-3A4 (CYP3A4) και του κυτοχρώματος P450-3A5 (CYP3A5). Η tacrolimus μεταβολίζεται, επίσης, σε σημαντικό βαθμό στο εντερικό τοίχωμα. Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί μεταβολίτες. *In vitro*, μόνο ένας από αυτούς έχει επιδείξει ανοσοκατασταλτική δράση παρόμοια με εκείνη της tacrolimus. Οι άλλοι μεταβολίτες έχουν μόνο ασθενή ή δεν έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Στη συστηματική κυκλοφορία ανευρίσκεται μόνο ένας από τους αδρανείς μεταβολίτες σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Επομένως, οι μεταβολίτες δεν συμβάλλουν στη φαρμακολογική δράση της tacrolimus.

Αποβολή

Η tacrolimus είναι ουσία με χαμηλή κάθαρση. Σε υγιή άτομα, η μέση ολική κάθαρση από το σώμα, όπως εκτιμήθηκε από τις συγκεντρώσεις σε ολικό αίμα, ήταν 2,25 l/h. Σε ενήλικες λήπτες ηπατικών, νεφρικών και καρδιακών μοσχευμάτων παρατηρήθηκαν τιμές 4,1 l/h, 6,7 l/h και 3,9 l/h αντίστοιχα. Παράγοντες, όπως χαμηλός αιματοκρίτης και επίπεδα πρωτεϊνών, που επιφέρουν αύξηση του ασύνδετου κλάσματος της tacrolimus ή αυξημένος μεταβολισμός επαγόμενος από κορτικοστεροειδή θεωρούνται υπεύθυνοι για τους υψηλότερους ρυθμούς κάθαρσης που παρατηρούνται μετά τη μεταμόσχευση.

Ο χρόνος ημιζωής της tacrolimus είναι μεγάλος και ποικίλλει. Σε υγιή άτομα, ο μέσος χρόνος ημιζωής στο ολικό αίμα είναι περίπου 43 ώρες.

Μετά από ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C tacrolimus, το μεγαλύτερο ποσοστό ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα. Περίπου 2% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα. Λιγότερο από 1% αμετάβλητης tacrolimus ανιχνεύθηκε στα ούρα και στα

κόπρανα, αποδεικνύοντας έτσι ότι η tacrolimus μεταβολίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά πριν την αποβολή: η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω της χολής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι νεφροί και το πάγκρεας ήταν τα κύρια όργανα που επηρεάστηκαν σε μελέτες τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και μπαμπούνους. Σε αρουραίους, η tacrolimus προκάλεσε τοξικές δράσεις στο νευρικό σύστημα και στους οφθαλμούς. Παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες καρδιοτοξικές δράσεις σε κουνέλια μετά από ενδοφλέβια χορήγηση tacrolimus. Όταν η tacrolimus χορηγείται ενδοφλεβίως ως ένεση ταχείας έγχυσης/δόσης εφόδου (bolus) σε δόση 0,1 έως 1,0 mg/kg, έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc σε ορισμένα είδη ζώων. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα που επιτεύχθηκαν με αυτές τις δόσεις ήταν πάνω από 150 ng/mL, οι οποίες είναι περισσότερο από 6 φορές υψηλότερες από τις μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν με την tacrolimus παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κλινική μεταμόσχευση.

Εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια και περιορίστηκε σε δόσεις που προκάλεσαν σημαντική τοξικότητα στις μητέρες. Σε αρουραίους, η αναπαραγωγική λειτουργία των θηλυκών, συμπεριλαμβανομένης της γέννησης, επηρεάστηκε αρνητικά σε τοξικές δόσεις και οι απόγονοι εμφάνισαν μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση, μειωμένη βιωσιμότητα και μειωμένη ανάπτυξη.

Σε αρουραίους παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση της tacrolimus στη γονιμότητα των αρσενικών με τη μορφή μειωμένου αριθμού και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Αιθυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη 2910
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Ζελατίνη

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Ερυθρό 4R (E124)
Ζελατίνη

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλης
Σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172)
Καλίου υδροξειδίου

6.2 Ασυμβατότητες

Η tacrolimus δεν είναι συμβατή με το PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο). Οι σωλήνες, οι σύριγγες και άλλος εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την προετοιμασία εναιωρήματος των περιεχομένων του καψάκιου Tacforius δεν πρέπει να περιέχουν PVC.

6.3 Διάρκεια ζωής

Tacforius 0,5 mg / 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

2 χρόνια

Tacforius 3 mg / 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

30 μήνες

Μετά το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου: 1 χρόνος

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανής κυψέλη PVC/PVDC αλουμινίου ή διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης τυλιγμένη σε περιτύλιγμα αλουμινίου με αποξηραντικό που περιέχει 10 καψάκια ανά κυψέλη.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Συσκευασίες: 30, 50 και 100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά σε κυψέλες ή 30x1, 50x1 και 100x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Συσκευασίες: 30, 50, 60 και 100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά σε κυψέλες ή 30x1, 50x1, 60x1 και 100x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Με βάση τις ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις της tacrolimus, η εισπνοή ή η άμεση επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους μέσω της κόνεως που περιέχεται στα καψάκια θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν πραγματοποιηθεί αυτή η επαφή, πλύνετε το δέρμα και ξεπλύνετε το προσβεβλημένο μάτι ή μάτια.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

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 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

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 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

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 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Δεκεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5 Αυγούστου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Γερμανία

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

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p. 305
Opava – Komárov
747 70
Δημοκρατία της Τσεχίας

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 0,5 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tacforius 0,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 1 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
60 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
60x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tacforius 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 3 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tacforius 3 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg tacrolimus (ως μονοϋδρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και Ερυθρό 4R. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
30x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
50x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
100x1 καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μία φορά ημερησίως.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tacforius 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΠΕΡΙΤΥΛΙΓΜΑ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου και πριν από την ημερομηνία λήξης.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μία φορά ημερησίως.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά
tacrolimus

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tacforius και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tacforius
3. Πώς να πάρετε το Tacforius
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tacforius
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tacforius και ποια είναι η χρήση του

Το Tacforius περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus. Είναι ανοσοκατασταλτικό. Μετά τη μεταμόσχευση (ήπαρ, νεφρός), το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας, θα προσπαθήσει να απορρίψει το νέο όργανο. Το Tacforius χρησιμοποιείται για να ελέγξει αυτή την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, διευκολύνοντας έτσι τον οργανισμό σας να δεχθεί το μεταμοσχευθέν όργανο.

Ενδέχεται επίσης να λάβετε το Tacforius για ευρισκόμενη ήδη σε εξέλιξη απόρριψη του μεταμοσχευθέντος ήπατος, νεφρού, καρδιάς ή άλλου οργάνου, εάν η προηγούμενη αγωγή που παίρνατε δεν μπόρεσε να ελέγξει αυτήν την ανοσολογική απάντηση μετά τη μεταμόσχευση.

Το Tacforius χρησιμοποιείται σε ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tacforius

Μην πάρετε το Tacforius

- σε περίπτωση αλλεργίας στην tacrolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στο σιρόλιμους ή σε οποιοδήποτε μακρολιδικό αντιβιοτικό (π.χ. ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Τα καψάκια άμεσης αποδέσμευσης tacrolimus (π.χ. Tacni) και το Tacforius καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχουν και τα δύο τη δραστική ουσία tacrolimus. Παρόλα αυτά, το Tacforius καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης λαμβάνεται μία φορά την ημέρα ενώ τα καψάκια άμεσης αποδέσμευσης λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα. Αυτό συμβαίνει επειδή τα καψάκια Tacforius

επιτρέπουν παρατεταμένη αποδέσμευση (πιο αργή αποδέσμευση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα) της tacrolimus. Το Tacforius καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης και η tacrolimus καψάκια άμεσης αποδέσμευσης δεν είναι εναλλάξιμα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Tacforius:

- εάν λαμβάνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω, στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Tacforius».
- εάν έχετε ή είχατε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε διάρροια για περισσότερο από μία ημέρα.
- εάν αισθάνεστε έντονο κοιλιακό άλγος που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο.
- εάν έχετε μια μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς σας που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT».
- εάν έχετε ή είχατε βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία, γνωστή ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια/θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα/αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε πυρετό, μώλωπες κάτω από το δέρμα (που μπορεί να εμφανίζονται ως κόκκινες κουκκίδες), ανεξήγητη κούραση, σύγχυση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, μειωμένη παραγωγή ούρων, απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4). Όταν η tacrolimus λαμβάνεται μαζί με σιρόλιμους ή εβερόλιμους, ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να αυξηθεί.

Αποφύγετε τη λήψη οποιωνδήποτε φαρμάκων φυτικής προέλευσης, π.χ. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ή οποιουδήποτε άλλου φυτικού προϊόντος, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα και τη δόση του Tacforius που χρειάζεται να πάρετε. Εάν έχετε αμφιβολία, συμβουλευτείτε το γιατρό σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φυτικό προϊόν ή φάρμακο φυτικής προέλευσης.

Ο γιατρός σας πιθανόν να προσαρμόσει τη δόση του Tacforius.

Πρέπει να είστε σε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας. Κατά διαστήματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να διεξάγει αιματολογικές, ουρολογικές, καρδιακές, οφθαλμολογικές εξετάσεις, ώστε να ορίσει την κατάλληλη δόση του Tacforius.

Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στον ήλιο και την UV (υπεριώδη) ακτινοβολία για όσο διάστημα παίρνετε Tacforius. Ο λόγος είναι ότι τα ανοσοκατασταλτικά αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Φορέστε κατάλληλα προστατευτικά ρούχα και χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Προφύλαξη κατά τον χειρισμό:

Η άμεση επαφή με οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας όπως το δέρμα ή τα μάτια σας ή η εισπνοή της κόνεως που περιέχεται στα καψάκια θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν πραγματοποιηθεί αυτή η επαφή, πλύνετε το δέρμα και τα μάτια.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Tacforius δεν ενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Tacforius

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Δεν συνιστάται η λήψη Tacforius μαζί με κυκλοσπορίνη (άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη απόρριψης μεταμοσχευθέντων οργάνων).

Εάν χρειαστεί να επισκεφθείτε έναν γιατρό εκτός από τον ειδικό γιατρό στις μεταμοσχεύσεις, ενημερώστε το γιατρό ότι λαμβάνετε tacrolimus. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να συμβουλευτεί τον ειδικό γιατρό στις μεταμοσχεύσεις που σας παρακολουθεί εάν θα πρέπει να

χρησιμοποιήσετε ένα άλλο φάρμακο που θα μπορούσε να αυξήσει ή να μειώσει το επίπεδο της tacrolimus στο αίμα σας.

Τα επίπεδα συγκέντρωσης του Tacforius στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από άλλα φάρμακα που παίρνετε και τα επίπεδα συγκέντρωσης άλλων φαρμάκων στο αίμα μπορεί να επηρεασθούν από τη λήψη του Tacforius, με αποτέλεσμα να απαιτηθεί διακοπή, αύξηση ή μείωση της δόσης του Tacforius.

Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει αυξήσεις στα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα ενόσω λαμβάνουν άλλα φάρμακα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως προβλήματα με τους νεφρούς, προβλήματα με το νευρικό σύστημα και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4).

Μπορεί να παρουσιαστεί μια επίδραση στα επίπεδα του Tacforius πολύ σύντομα μετά τη έναρξη της χρήσης κάποιου άλλου φαρμάκου, συνεπώς μπορεί να χρειαστεί συχνή, τακτική παρακολούθηση του επιπέδου του Tacforius στο αίμα σας εντός των πρώτων λίγων ημερών από την έναρξη κάποιου άλλου φαρμάκου και τακτικά για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία με τα άλλα φάρμακα. Ορισμένα άλλα φάρμακα ενδέχεται να προκαλέσουν μείωση των επιπέδων της tacrolimus στο αίμα, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου. Συγκεκριμένα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει φάρμακα, όπως:

- αντιμυκητιασικά φάρμακα και αντιβιοτικά, ιδιαίτερα τα καλούμενα μακρολιδικά αντιβιοτικά, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων π.χ. κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλοτριμαζόλη, ισαβουκοναζόλη, μικοναζόλη, κασποφουνγκίνη, τελιοθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιοσαμυκίνη, αζιθρομυκίνη ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ισονιαζίδη και φλουκλοξακιλλίνη
- λετερμοβίρη, που χρησιμοποιείται για την πρόληψη νόσων που προκαλούνται από CMV (ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός)
- αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, σακουιναβίρη), το ενισχυτικό φάρμακο κομπισιστάτη και τα δισκία συνδυασμού ή μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αναστροφής μεταγραφάσης του HIV (εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον HIV
- αναστολείς της HCV πρωτεάσης (τελαπρεβίρη, μποσεπρεβίρη, ο συνδυασμός ομπιτασβίρης/παριταπρεβίρης/ριτοναβίρη με ή χωρίς ντασαμπουβίρη, ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ηπατίτιδας C
- νιλοτινίβη και ιματινίβη, ιδεαλισίμπη, σεριτινίμπη, κριζοτινίβη, απαλουταμίδη, ενζαλουταμίδη ή μιτοτάνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων)
- μυκοφαινολικό οξύ, που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος για πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος
- φάρμακα για τη θεραπεία του έλκους στομάχου και της παλινδρόμησης οξέων (π.χ. ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη ή σιμετιδίνη)
- αντιεμετικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου (π.χ. μετοκλοπραμίδη)
- σισαπρίδη ή το αντιόξινο υδροξείδιο του μαγνησίου-αλουμινίου, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καύσου στομάχου
- το αντισυλληπτικό χάπι ή άλλες ορμονικές θεραπείες με αιθυνυλοιστραδιόλη ή ορμονικές θεραπείες με δαναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιακών προβλημάτων (π.χ. νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη)
- αντιαρρυθμικά φάρμακα (αμιωδαρόνη), που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αρρυθμίας (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός)
- φάρμακα γνωστά ως «στατίνες», που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας
- Κανναβιδιόλη (στις χρήσεις περιλαμβάνεται, μεταξύ άλλων, η θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων)
- μεταμιζόλη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου και του πυρετού

- τα κορτικοστεροειδή πρεδνιζολόνη και μεθυλπρεδνιζολόνη, που ανήκουν στην κατηγορία των κορτικοστεροειδών, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονών ή για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. στην απόρριψη μοσχεύματος)
- νεφαζοδόνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή εκχυλίσματα από Schisandra sphenanthera.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε θεραπεία για ηπατίτιδα C. Η φαρμακευτική θεραπεία για την ηπατίτιδα C μπορεί να αλλάξει την ηπατική λειτουργία και να επηρεάσει τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα. Τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα μπορεί να μειωθούν ή να αυξηθούν, ανάλογα με τα φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί για την ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί στενά τα επίπεδα της tacrolimus στο αίμα και να κάνει τις απαραίτητες προσαρμογές στη δόση του Tacforius μετά την έναρξη της θεραπείας για ηπατίτιδα C.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή χρειαστεί να πάρετε ιβουπροφαίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πυρετού, φλεγμονής και πόνου), αντιβιοτικά (κοτριμοξαζόλη, βανκομυκίνη ή αντιβιοτικά αμινογλυκοσίδης όπως γενταμυκίνη), αμφοτερικίνη B (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων) ή αντικαταβολικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων, π.χ. ακυκλοβίρη, γκανσυκλοβίρη, σιδοφοβίρη, φוסκαρνέτη). Αυτά μπορεί να επιδεινώσουν προβλήματα των νεφρών ή του νευρικού συστήματος όταν λαμβάνονται μαζί με το Tacforius.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε σιρόλιμους ή εβερόλιμους. Όταν η tacrolimus λαμβάνεται μαζί με σιρόλιμους ή εβερόλιμους, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4).

Ο γιατρός σας πρέπει, επίσης, να ξέρει, εάν παίρνετε συμπληρώματα καλίου ή ορισμένα διουρητικά που χρησιμοποιούνται για την καρδιακή ανεπάρκεια, την υπέρταση και για νεφρική νόσο (π.χ. αμιλορίδη, τριαμερένη ή σπαιρονολακτόνη), ή τα αντιβιοτικά τριμεθοπρίμη ή κοτριμοξαζόλη που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, π.χ. ιβουπροφαίνη) που χρησιμοποιούνται για τον πυρετό, φλεγμονή και πόνο, αντιπηκτικά (αραιωτικά του αίματος) ή από του στόματος φάρμακα για τον διαβήτη, ενόσω παίρνετε Tacforius.

Εάν πρέπει να κάνετε κάποιον εμβολιασμό, παρακαλείσθε να ενημερώσετε προηγουμένως τον γιατρό σας.

Το Tacforius με τροφή και ποτό

Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ (και ως χυμό) κατά τη θεραπεία με Tacforius, καθώς μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα του στο αίμα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Μία μελέτη αξιολόγησε τις εκβάσεις της κύησης σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus και σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Αν και υπήρχαν ανεπαρκή στοιχεία σε αυτή τη μελέτη για να εξαχθούν συμπεράσματα, αναφέρθηκαν υψηλότερα ποσοστά αποβολής στις ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus, καθώς και υψηλότερα ποσοστά επίμονης υπέρτασης στις ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η οποία συσχετίζεται με απώλεια πρωτεΐνης στα ούρα που αναπτύσσεται κατά την κύηση ή την περίοδο μετά τον τοκετό (μια πάθηση που ονομάζεται προεκλαμψία). Δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος μείζονων γενετικών ανωμαλιών που να συσχετίζονται με τη χρήση της tacrolimus.

Η tacrolimus περνά στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό δεν πρέπει να θηλάζετε ενόσω χρησιμοποιείτε το Tacforius.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε ζάλη ή νυστάζετε, ή έχετε πρόβλημα να βλέπετε καθαρά μετά από τη λήψη Tacforius. Οι επιδράσεις αυτές είναι πιο συχνές όταν πίνετε επίσης οινόπνευμα.

Το Tacforius περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Tacforius 5 mg καψάκια περιέχει ερυθρό 4R

Αυτό μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το Tacforius

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να συνταγογραφηθεί για εσάς από έναν γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με μεταμόσχευση.

Βεβαιωθείτε ότι σας δίνεται το ίδιο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει tacrolimus κάθε φορά που λαμβάνετε το φάρμακο που σας έχει συνταγογραφηθεί, εκτός και αν ο ειδικός στις μεταμοσχεύσεις γιατρός σας έχει συμφωνήσει να αλλάξετε σε ένα διαφορετικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει tacrolimus. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Αν η εμφάνιση του φαρμάκου δεν είναι ίδια με τη συνηθισμένη ή οι οδηγίες του δοσολογικού σχήματος έχουν αλλάξει, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας το συντομότερο δυνατό, για να βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο.

Η αρχική δόση για την πρόληψη της απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου θα καθοριστεί από τον γιατρό σας, υπολογιζόμενη σύμφωνα με το βάρος του σώματός σας. Οι αρχικές ημερήσιες δόσεις αμέσως μετά τη μεταμόσχευση γενικά κυμαίνονται από

0,10 - 0,30 mg ανά κιλό βάρους σώματος ανά ημέρα

ανάλογα με το μεταμοσχευθέν όργανο. Αυτές οι ίδιες δόσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν και κατά την αντιμετώπιση απόρριψης μοσχεύματος.

Η δόση σας εξαρτάται από τη γενική κατάστασή σας και από το ποια άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα παίρνετε.

Μετά την έναρξη της θεραπείας σας με Tacforius θα πρέπει να πραγματοποιούνται συχνές εξετάσεις αίματος από τον γιατρό σας, για τον καθορισμό της σωστής δόσης. Μετά, θα απαιτηθούν από τον γιατρό σας τακτικές εξετάσεις αίματος για τον καθορισμό της σωστής δόσης και την προσαρμογή της δόσης κατά διαστήματα. Μόλις η κατάσταση σας σταθεροποιηθεί, ο γιατρός θα μειώσει, συνήθως τη δόση Tacforius που πρέπει να παίρνετε. Ο γιατρός θα σας πει πόσα ακριβώς καψάκια να παίρνετε.

Θα χρειαστεί να παίρνετε το Tacforius καθημερινά για όσο διάστημα χρειάζεστε ανοσοκαταστολή για την αποφυγή απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Θα πρέπει να διατηρείτε τακτική επαφή με τον γιατρό σας.

Το Tacforius λαμβάνεται από το στόμα μία φορά ημερησίως το πρωί. Πάρτε το Tacforius με άδειο στομάχι ή 2 με 3 ώρες μετά από ένα γεύμα. Περιμένετε τουλάχιστον 1 ώρα μέχρι το επόμενο γεύμα. Πάρτε τα καψάκια αμέσως μετά την αφαίρεσή τους από τη συσκευασία κυψέλης. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται **ολόκληρα** με ένα ποτήρι νερό.

Μην καταπιείτε το αποξηραντικό που περιέχεται στο περιτύλιγμα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tacforius από την κανονική

Εάν πήρατε κατά λάθος υπερβολικό αριθμό καψακίων, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου σε εσάς νοσοκομείου αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tacforius

Εάν ξεχάσετε να πάρετε τα καψάκια το πρωί, πάρετέ τα όσο το δυνατόν συντομότερα την ίδια μέρα. Μην πάρετε διπλή δόση το επόμενο πρωί.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tacforius

Η διακοπή της θεραπείας με Tacforius μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευθέντος οργάνου σας. Μην σταματήσετε τη θεραπεία, εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Tacforius μειώνει το μηχανισμό ανοσίας του σώματός σας (ανοσοποιητικό σύστημα), ο οποίος δε θα είναι πλέον το ίδιο αποτελεσματικός στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Επομένως, είναι πιθανό να είστε πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, για όσο διάστημα λαμβάνετε το Tacforius.

Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές ή θανατηφόρες και μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς, μύκητες, παράσιτα ή άλλες λοιμώξεις.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία λοίμωξης, όπως:

- Πυρετό, βήχα, πονόλαιμο, αίσθημα αδυναμίας ή γενικά αδιαθεσία
- Απώλεια μνήμης, δυσκολία στη σκέψη, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια όρασης - αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια πολύ σπάνια, σοβαρή λοίμωξη του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML)

Ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων. Έχουν αναφερθεί καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι μετά από θεραπεία με Tacforius.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε ή υποψιάζεστε ότι μπορεί να έχετε κάποια από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα: έντονο κοιλιακό άλγος που συνοδεύεται ή όχι από άλλα συμπτώματα, όπως ρίγη, πυρετό, ναυτία ή έμετο.
- Ανεπαρκής λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου σας.
- Θόλωση της όρασης.

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία) συμπεριλαμβανομένου του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, μια κατάσταση με τα ακόλουθα συμπτώματα: χαμηλή ή μη παραγωγή ούρων (οξεία νεφρική ανεπάρκεια), υπερβολική κούραση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) και μη φυσιολογικές εκχυμώσεις (μελανιές) ή αιμορραγία και συμπτώματα λοίμωξης.

Σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα: μια κατάσταση που περιλαμβάνει βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία και χαρακτηρίζεται από πυρετό και εκχυμώσεις (μελανιές) κάτω από το δέρμα,

οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν ως ερυθρές κηλίδες, με ή χωρίς ανεξήγητη υπερβολική κόπωση, σύγχυση, κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή των ματιών (ίκτηρος), με συμπτώματα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (χαμηλή ή καθόλου παραγωγή ούρων), απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις.

- Τοξική επιδερμική νεκρόλυση: διάβρωση και φλύκταινες του δέρματος ή των βλεννογόνων, ερυθρό οίδηματώδες δέρμα που μπορεί να αποκολληθεί σε μεγάλα τμήματα του σώματος.
- Τύφλωση.

Πολύ σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- Σύνδρομο Stevens-Johnson: ανεξήγητος διάχυτος πόνος στο δέρμα, οίδημα στο πρόσωπο, σοβαρή νόσος με φουσκάλες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα, κνίδωση, οίδημα της γλώσσας, ερυθρό ή πορφυρό δερματικό εξάνθημα που εξαπλώνεται, απολέπιση του δέρματος.
- Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes): αλλαγή στην καρδιακή συχνότητα που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από συμπτώματα, όπως πόνος στο στήθος (στηθάγχη), λιποθυμία, ίλιγγο ή ναυτία, αίσθημα παλμών (αισθητός καρδιακός παλμός) και δυσκολία στην αναπνοή.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες — μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ευκαιριακές λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς και πρωτοζωικές): παρατεταμένη διάρροια, πυρετός και πονόλαιμος.
- Έχουν αναφερθεί καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι μετά τη θεραπεία ως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων κακοήθων καρκίνων του δέρματος και ενός σπάνιου τύπου καρκίνου που μπορεί να περιλαμβάνει δερματικές βλάβες γνωστές ως σάρκωμα Kaposi. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν μεταβολές στο δέρμα, όπως νέες ή μεταβαλλόμενες δυσχρωμίες, βλάβες ή εξογκώματα.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμιγούς ερυθροκυτταρικής απλασίας (πολύ σημαντική μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων), αιμολυτικής αναιμίας (μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος λόγω μη φυσιολογικής διάσπασης που συνοδεύεται από κούραση) και εμπύρετη ουδετεροπενία (μείωση του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμούν τη λοίμωξη, συνοδευόμενη από πυρετό). Δεν είναι γνωστό ακριβώς πόσο συχνά εκδηλώνονται αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να μην εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα ή ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης, μπορεί να νιώσετε: κόπωση, απάθεια, μη φυσιολογική ωχρότητα του δέρματος (ωχρότητα), δύσπνοια, ζάλη, πονοκέφαλο, πόνο στο στήθος και ψυχρότητα στα χέρια και τα πόδια.
- Περιπτώσεις ακοκκιοκυττάρωσης [σημαντικά μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που συνοδεύεται από έλκη στο στόμα, πυρετό και λοίμωξη(λοιμώξεις)]. Μπορεί να μην εμφανίσετε κάποιο σύμπτωμα ή μπορεί να παρουσιάσετε αιφνίδιο πυρετό, ρίγη και πόνο στο λαιμό.
- Αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις με τα ακόλουθα συμπτώματα: αιφνίδιο κνησμός εξάνθημα (κνίδωση), οίδημα των χεριών, των ποδιών, των αστράγαλων, του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή του λαιμού (που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή) και μπορεί να αισθάνεστε ότι πρόκειται να λιποθυμήσετε.
- Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Εγκεφαλοπάθειας (PRES): πονοκέφαλο, σύγχυση, αλλαγές στη διάθεση, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές της όρασής σας. Αυτές θα μπορούσαν να είναι ενδείξεις μιας διαταραχής που είναι γνωστή ως σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, η οποία έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tacrolimus.
- Οπτική νευροπάθεια (μη φυσιολογική λειτουργία του οπτικού νεύρου): προβλήματα με την όρασή σας, όπως θολή όραση, αλλαγές στην αντίληψη των χρωμάτων, δυσκολία να βλέπετε με λεπτομέρεια ή περιορισμός του οπτικού σας πεδίου.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ενδέχεται επίσης να προκύψουν μετά τη λήψη του Tacforius και θα μπορούσαν να είναι σοβαρές:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- Αύξηση του σακχάρου στο αίμα, σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση καλίου στο αίμα.
- Δυσκολία στον ύπνο.
- Τρόμος, πονοκέφαλος.

- Αυξημένη πίεση αίματος.
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας.
- Διάρροια, ναυτία.
- Νεφρικά προβλήματα.

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς)

- Μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (αιμοπεταλίων, ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων), αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, μεταβολές του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος).
- Μείωση του μαγνησίου, του φωσφόρου, του καλίου, του ασβεστίου ή του νατρίου στο αίμα, υπερφόρτωση υγρών, αύξηση του ουρικού οξέος ή των λιπιδίων στο αίμα, μειωμένη όρεξη, αυξημένη οξύτητα του αίματος, άλλες μεταβολές στα άλατα του αίματος (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος).
- Συμπτώματα άγχους, σύγχυση και αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη, αλλαγές στη διάθεση, εφιάλτης, ψευδαίσθηση, ψυχικές διαταραχές.
- Επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές της συνείδησης, μυρμηκίαση και αιμωδία (μερικές φορές με πόνο) στα χέρια και στα πόδια, ζάλη, μειωμένη ικανότητα γραφής, διαταραχές του νευρικού συστήματος.
- Αυξημένη ευαισθησία στο φως, διαταραχές των οφθαλμών.
- Εμβοή στα αυτιά.
- Μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία της καρδιάς, ταχύτερος καρδιακός κτύπος.
- Αιμορραγία, μερική ή ολική απόφραξη αιμοφόρων αγγείων, μειωμένη αρτηριακή πίεση.
- Δύσπνοια, αλλαγές στον ιστό του πνεύμονα, συλλογή υγρού γύρω από τον πνεύμονα, φλεγμονή του φάρυγγα, βήχας, συμπτώματα όπως εκείνα της γρίπης.
- Φλεγμονές ή έλκη που προκαλούν κοιλιακό πόνο ή διάρροια, αιμορραγία στο στομάχι, φλεγμονές ή έλκη στο στόμα, συλλογή υγρού στην κοιλιά, έμετος, κοιλιακοί πόνοι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, φούσκωμα, χαλαρά κόπρανα, στομαχικά προβλήματα.
- Διαταραχές του χοληφόρου πόρου, κιτρίνισμα του δέρματος λόγω ηπατικών προβλημάτων, βλάβη στους ιστούς του ήπατος και φλεγμονή του ήπατος.
- Κνησμός, εξάνθημα, απώλεια μαλλιών, ακμή, αυξημένη εφίδρωση.
- Πόνος στις αρθρώσεις, στα άκρα, στην πλάτη και στα πόδια, μυϊκοί σπασμοί.
- Ανεπαρκής λειτουργία των νεφρών, μειωμένη παραγωγή ούρων, μειωμένη ή επώδυνη ούρηση.
- Γενική αδυναμία, πυρετός, συλλογή υγρού στον οργανισμό σας, πόνος και δυσφορία, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας, αύξηση του βάρους, διαταραχές της αίσθησης της θερμοκρασίας.

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς)

- Αλλαγές στην πήξη του αίματος, μείωση του αριθμού όλων των τύπων κυττάρων του αίματος (παρατηρούμενες σε εξετάσεις αίματος).
- Αφυδάτωση.
- Μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών ή σακχάρου στο αίμα, αυξημένα επίπεδα φωσφορικών αλάτων στο αίμα.
- Κώμα, αιμορραγία στον εγκέφαλο, εγκεφαλικό επεισόδιο, παράλυση, εγκεφαλική διαταραχή, ανωμαλίες του λόγου και της γλώσσας, προβλήματα μνήμης.
- Θολρότητα του φακού του οφθαλμού.
- Μειωμένη ακοή.
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, παύση του καρδιακού παλμού, μειωμένη απόδοση της καρδιάς, διαταραχή του μυοκαρδίου, υπερτροφία μυοκαρδίου, εντονότερος καρδιακός κτύπος, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός και σφυγμός.
- Θρόμβος αίματος σε φλέβα ενός άκρου, καταπληξία.
- Δυσκολίες στην αναπνοή, διαταραχές της αναπνευστικής οδού, άσθμα.
- Απόφραξη του εντέρου, αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αμυλάση στο αίμα, παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου στο φάρυγγα, καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου.
- Φλεγμονή του δέρματος, αίσθημα καύσου στο φως του ήλιου.
- Διαταραχές των αρθρώσεων.

- Αδυναμία ούρησης, επώδυνη εμμηνορρυσία και μη φυσιολογική αιμορραγία κατά την έμμηνου ρύση.
- Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη και στο κρύο, αίσθημα πίεσης στο θώρακά σας, αίσθηση εκνευρισμού ή μη φυσιολογική αίσθηση, αύξηση του ενζύμου γαλακτική αφυδρογονάση στο αίμα σας, απώλεια βάρους.

Σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Μικρές αιμορραγίες στο δέρμα λόγω θρόμβων αίματος.
- Αυξημένη μυϊκή δυσκαμψία.
- Κώφωση.
- Συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά.
- Οξεία δύσπνοια.
- Δημιουργία κύστης στο πάγκρεας.
- Προβλήματα με τη ροή του αίματος στο ήπαρ.
- Σοβαρή νόσος με σχηματισμό φυσαλίδων στο δέρμα, στόμα, μάτια και γεννητικά όργανα, αυξημένη τριχοφυΐα.
- Δίψα, πτώση, σφίξιμο στο θώρακα, μειωμένη κινητικότητα, έλκος.

Πολύ σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ασθενείς):

- Μυϊκή αδυναμία.
- Μη φυσιολογική καρδιακή τομογραφία.
- Ηπατική ανεπάρκεια.
- Πόνος κατά την ούρηση με αίμα στα ούρα.
- Αύξηση λιπώδους ιστού.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tacforius

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Χρησιμοποιήστε όλα τα καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης μέσα σε 1 χρόνο από το άνοιγμα του περιτυλίγματος αλουμινίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tacforius

- Η δραστική ουσία είναι η tacrolimus.
Κάθε καψάκιο Tacforius 0,5 mg περιέχει tacrolimus 0,5 mg (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο Tacforius 1 mg περιέχει tacrolimus 1 mg (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο Tacforius 3 mg περιέχει tacrolimus 3 mg (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο Tacforius 5 mg περιέχει tacrolimus 5 mg (ως μονοϋδρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου
Υπρομελλόζη 2910, αιθυλοκυτταρίνη, λακτόζη, μαγνήσιο στεατικό.
Κέλυφος καψακίου
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά: σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), ζελατίνη.
Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά: σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), ερυθρό 4R (E124), ζελατίνη.
Μελάνι εκτύπωσης
Κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλης, σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), καλίου υδροξειδίου.

Εμφάνιση του Tacforius και περιεχόμενα της συσκευασίας

Tacforius 0,5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο ανοιχτό κίτρινο καπάκι του καψακίου και «0,5 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο λευκό καπάκι του καψακίου και «1 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 3 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο ανοιχτό πορτοκαλί καπάκι του καψακίου και «3 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Σκληρά καψάκια ζελατίνης που φέρουν το «TR» τυπωμένο στο γκριζο-κόκκινο καπάκι του καψακίου και «5 mg» στο ανοιχτό πορτοκαλί σώμα του καψακίου.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Παρέχεται σε κυψέλες ή σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης που περιέχουν 10 καψάκια εντός προστατευτικού περιτυλίγματος αλουμινίου που περιέχει αποξηραντικό. Συσκευασίες των 30, 50 και 100 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι διαθέσιμες σε κυψέλες και συσκευασίες των 30x1, 50x1 και 100x1 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι διαθέσιμες σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσεως.

Tacforius 1 mg καψάκια παρατεταμένης αποδέσμευσης, σκληρά

Παρέχεται σε κυψέλες ή σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης που περιέχουν 10 καψάκια εντός προστατευτικού περιτυλίγματος αλουμινίου που περιέχει αποξηραντικό. Συσκευασίες των 30, 50, 60 και 100 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι διαθέσιμες σε κυψέλες και συσκευασίες των 30x1, 50x1, 60x1 και 100x1 καψακίων παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι διαθέσιμες σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσεως.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Γερμανία

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Κροατία

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
74770
Δημοκρατία της Τσεχίας

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

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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen 4042
Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>