

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 53,725 mg laktozy.

### Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 107,45 mg laktozy.

### Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 322,35 mg laktozy.

### Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Każda kapsułka o przedłużonym uwalnianiu twarda zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 537,25 mg laktozy i 0,0154 mg czerwieni koszenilowej pąs 4R.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda (kapsułka o przedłużonym uwalnianiu).

### Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na jasnożółtym wieczku kapsułki i nadrukiem „0.5 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

### Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na białym wieczku kapsułki i nadrukiem „1 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

#### Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na jasnopomarańczowym wieczku kapsułki i nadrukiem „3 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

#### Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na wieczku kapsułki szarawoczerwone z nadrukiem „5 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby.

Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Tacforius jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Leczenie produktem Tacforius wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel. Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Nie należy zastępować różnych postaci farmaceutycznych takrolimusu do podawania doustnego bez nadzoru klinicznego. Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana pomiędzy postaciami farmaceutycznymi takrolimusu o różnym profilu uwalniania jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości reakcji niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

#### Dawkowanie

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Tacforius podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Tacforius należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, „Monitorowanie stężenia leku”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki i pacjentów po przeszczepieniu wątroby leczonych takrolimusem *de novo* wartość  $AUC_{0-24}$  w 1. dniu leczenia kapsułkami o przedłużonym uwalnianiu była odpowiednio 30% i 50% mniejsza niż w przypadku stosowania kapsułek o natychmiastowym uwalnianiu w analogicznych dawkach. Od 4. dnia leczenia ogólnoustrojowa ekspozycja na lek wyrażona najmniejszym skutecznym stężeniem takrolimusu jest porównywalna dla obu postaci farmaceutycznych, zarówno u pacjentów po przeszczepieniu nerki jak i wątroby. W czasie leczenia produktem Tacforius zaleca się staranne i częste kontrolowanie najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na lek bezpośrednio po przeszczepieniu jest wystarczająca. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Tacforius może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się stałe stężenie leku we krwi.

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymywać immunosupresję. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

#### Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki

Leczenie produktem Tacforius należy rozpocząć od dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Zazwyczaj dawki produktu Tacforius zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować Tacforius w monoterapii. Zmiany stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu mogą spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne mogą być dalsze dostosowania dawki.

#### Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby

Leczenie produktem Tacforius należy rozpocząć od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano. Podawanie należy rozpocząć od około 12 do 18 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Zazwyczaj dawki produktu Tacforius zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować Tacforius w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

#### Zmiana leczenia z takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu na leczenie produktem Tacforius

U pacjentów z przeszczepem alogenicznym, u których wymagana jest zmiana leczenia z takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu, przyjmowanym dwa razy na dobę, na leczenie produktem Tacforius przyjmowanym raz na dobę, podstawowa dawka dobową powinna pozostać w stosunku 1:1 (mg:mg). Tacforius należy przyjmować rano.

U stabilnych pacjentów, u których zmieniono leczenie z takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu (przyjmowanym dwa razy na dobę) na leczenie takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu (przyjmowanym raz na dobę) przy dawce dobowej pozostającej w stosunku 1:1 (mg:mg), ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) w przypadku stosowania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu jest o około 10% mniejsza niż w czasie stosowania takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi ( $C_{24}$ ) a

ogólnoustrojową ekspozycją na lek ( $AUC_{0-24}$ ) dla takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu jest podobna. Jeżeli zmienia się leczenie z takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu na leczenie produktem Tacforius, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, należy oznaczyć najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi przed zmianą leczenia i w ciągu 2 tygodni po zmianie terapii. Następnie należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować dawkę, aby utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na lek. Należy tak dostosować dawkę, aby mieć pewność, że podobna ogólnoustrojowa ekspozycja na lek pozostała utrzymana.

#### Zmiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie produktem Tacforius można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na takrolimus należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

#### Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego

W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Tacforius.

#### Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu nerki lub wątroby

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na terapię produktem Tacforius stosowanym raz na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej odpowiednio w przeszczepieniu nerki i wątroby w profilaktyce odrzucania przeszczepu.

#### Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca

U dorosłych pacjentów po zmianie terapii na stosowanie produktu Tacforius leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,15 mg/kg mc./dobę podawanej raz na dobę, rano.

#### Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu innych narządów

Pomimo że nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów po przeszczepieniach płuc, trzustki lub jelita, takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu stosowano u pacjentów po przeszczepieniu płuc w doustnej dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

#### Monitorowanie stężenia leku

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim na podstawie indywidualnej oceny klinicznej odrzucania i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów, wspomaganą monitorowaniem najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w pełnej krwi.

Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględnić zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznaczają się stosując metody immunologiczne. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi ( $C_{24}$ )

a ogólnoustrojową ekspozycją na lek ( $AUC_{0-24}$ ) dla takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu jest podobna.

Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około 24 godziny po podaniu dawki produktu Tacforius, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Zaleca się częste oznaczanie najmniejszego skutecznego stężenia leku we krwi w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również dokładnie monitorować w czasie zmiany leczenia z kapsułek takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu na leczenie produktem Tacforius, dostosowania dawek, wprowadzania zmian w terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku jednoczesnego podawania substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego dostosowanie dawki produktu Tacforius może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku.

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta. W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką lub sercem.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanych zakresie docelowym.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2) i dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus ma jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

#### *Rasa*

W porównaniu z rasą kaukaską pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek takrolimusu w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

#### *Płeć*

Brak danych wskazujących, że u kobiet trzeba stosować inne dawki niż u mężczyzn w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Obecnie nie ma dostępnych danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tacforius u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Tacforius jest doustną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania raz na dobę. Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki produktu Tacforius raz na dobę, rano. Tacforius kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde należy przyjmować natychmiast po wyjęciu z blistra. Należy poinformować pacjenta, aby nie połknął środka pochłaniającego wilgoć. Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem (najlepiej wodą). W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania, produkt leczniczy Tacforius należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku (patrz punkt 5.2). Pominiętą poranną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy przyjmować podwójnej dawki następnego dnia rano.

Jeśli stan pacjenta nie pozwala na doustne przyjęcie produktu leczniczego bezpośrednio po transplantacji, leczenie takrolimusem można rozpocząć podając go dożylnie (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego takrolimus 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w dawce wynoszącej około  $\frac{1}{5}$  zalecanej dawki doustnej w danym wskazaniu.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne makrolidy.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Produkt leczniczy Tacforius nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.

Dane kliniczne o stosowaniu takrolimusu w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych pacjentów nie są jeszcze dostępne.

Dotychczas brak danych klinicznych odnośnie stosowania takrolimusu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów serca.

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie potas), parametry czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

## Substancje mogące wywoływać interakcje

Inhibitory lub induktory CYP3A4 jednocześnie z takrolimusem należy podawać jedynie po konsultacji ze specjalistą transplantologiem ze względu na możliwość interakcji lekowych powodujących ciężkie działania niepożądane, w tym odrzucanie lub toksyczność (patrz punkt 4.5).

### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna, klarytromycyna lub jozamicyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT włącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W czasie rozpoczęcia leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie inhibitorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do subterapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi, potencjalnie zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając od pierwszych kilku dni jednoczesnego podawania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność przeszczepu (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie induktorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do supratherapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

### *Glikoproteina P*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia takrolimusu. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu we krwi pełnej i stan kliniczny pacjenta. Konieczna może być modyfikacja dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

### *Produkty ziołowe*

W czasie przyjmowania takrolimusu należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych produktów roślinnych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu lub zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i związanego z nim ryzyka toksycznego działania takrolimusu (patrz punkt 4.5).

### *Inne interakcje*



Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi substancjami o znanym działaniu neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

### Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

### Nefrotoksyczność

Takrolimus może powodować zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu. Ostra niewydolność nerek bez aktywnej interwencji może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek. Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. Ryzyko nefrotoksyczności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami wywołującymi nefrotoksyczność (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy ściśle monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia nefrotoksyczności.

### Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest istotnym z medycznego punktu widzenia zdarzeniem, które może prowadzić do zagrożenia życia lub ciężkiego stanu pacjenta, dlatego niezwłocznie po wystąpieniu podejrzewanych objawów przedmiotowych lub podmiotowych perforacji, należy rozważyć zastosowanie właściwego leczenia.

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, w przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu.

### Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych takrolimusem o natychmiastowym uwalnianiu rzadko obserwowano przerost mięśnia komór serca lub przegrody międzykomorowej, opisywanych jako kardiomiopatie i mogą one wystąpić również podczas stosowania takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały, gdy minimalne skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Tacforius lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstęp QT i może powodować częstoskurcz komorowy typu *Torsades de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją

czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstę QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV) (patrz punkt 4.8). Jednoczesne leczenie innymi preparatami immunosupresyjnymi, takimi jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab), zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Tacforius należy wykonać odpowiednie badania serologiczne (EBV-VCA). W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne lub chłoniaka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego raka (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochrony przed promieniowaniem UV.

#### Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), takich jak zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem BK i związana z nim nefropatia oraz zakażenie wirusem JC i związana z nim postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leucoencephalopathy*, PML). Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenia wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te często wynikają z dużego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i mogą prowadzić do stanów ciężkich lub śmiertelnych, w tym do odrzucania przeszczepu, dlatego w diagnostyce różnicowej pogorszenia czynności wątroby lub nerek lub objawów neurologicznych u pacjentów poddanych immunosupresji lekarz powinien wziąć pod uwagę powyższe zakażenia. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać radiologiczne badanie obrazowe (np. rezonans magnetyczny). W przypadku rozpoznania PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania

takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

#### Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zaburzenia oka, czasem prowadzące do utraty wzroku. W niektórych przypadkach rozwiązaniem była zamiana na alternatywną immunosupresję. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali zmiany w ostrości wzroku, zmiany w widzeniu kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Zaleca się w takich przypadkach szybką ocenę stanu pacjenta i w razie potrzeby skierowanie go do okulisty.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic Microangiopathy*, TMA) (w tym zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *Haemolytic Uraemic Syndrome*, HUS) i zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP))

Rozpoznanie TMA, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), która czasem prowadzi do niewydolności nerek lub zgonu, należy rozważyć u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia, a także, według uznania lekarza prowadzącego, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej).

#### Aplazja czysto czerwonekrwinkowa (ang. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonekrwinkowej (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.

#### Szczególne populacje

Doświadczenie kliniczne u pacjentów nienależących do rasy kaukaskiej i pacjentów ze zwiększonym ryzykiem immunologicznym (np. ponowne przeszczepienie, obecność przeciwciał swoistych przeciwko układowi HLA [ang. *Panel Reactive Antibodies*, PRA]) jest ograniczone.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

#### Substancje pomocnicze

- *Laktoza*  
Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
- *Czerwień koszenilowa pqs 4R*  
Może powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje w fazie metabolizmu

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub produktów roślinnych, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Podobnie, odstawienie takich produktów lub produktów roślinnych może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, a tym samym na stężenia takrolimusu we krwi.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że zwiększenie stężeń takrolimusu we krwi po jednoczesnym podaniu z inhibitorami CYP3A4 wynika głównie ze zwiększenia dostępności biologicznej takrolimusu po podaniu doustnym na skutek zahamowania metabolizmu żołądkowo-jelitowego. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej wyraźny.

Zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi pod nadzorem specjalisty transplantologa, a także czynności przeszczepu i wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4, a także dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania takrolimusu, w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podobnie, należy ściśle monitorować pacjentów podczas stosowania takrolimusu równocześnie z wieloma substancjami, które wpływają na CYP3A4, ponieważ wpływ na ekspozycję na takrolimus może być nasilony lub osłabiony.

W poniższej tabeli wymieniono produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus. Przykłady interakcji lekowych nie są zbiorem zamkniętymi i nie są wyczerpujące, dlatego należy sprawdzać informacje dołączone do każdego produktu leczniczego, który podaje się jednocześnie z takrolimusem pod kątem szlaku metabolicznego, dróg interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w przypadku jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) (patrz punkt 4.4).	Unikać grejpfrutów lub soku grejpfrutowego
Cyklosporyna	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Ponadto, może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne.	Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu (patrz punkt 4.4).
Produkty o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym: aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprym, NLPZ, gancyklowir, acyklowir,	Może nasilać działanie nefrotoksyczne lub neurotoksyczne takrolimusu.	Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy monitorować czynność nerek oraz inne skutki uboczne i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
amfoterycyna B, ibuprofen, cydofowir, foskarnet		
<p>Silne inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe (np. telitromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, jozamycyna), inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, i połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego), nefazodon, kobicystat zwiększający farmakokinetykę i inhibitory kinazy idelalizy, certynib.</p> <p>Zaobserwowano także silne interakcje z antybiotykiem makrolidowym – erytromycyną.</p>	<p>Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności, neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT), co wymaga ścisłego monitorowania (patrz punkt 4.4).</p> <p>Mogą wystąpić szybkie i gwałtowne wzrosty stężenia takrolimusu już 1–3 dni po jednoczesnym podaniu, mimo niezwłocznego zmniejszenia dawki takrolimusu. Ogólna ekspozycja na takrolimus może zwiększać się &gt; 5-krotnie. Kiedy podawane są skojarzenia z rytonawirem, ekspozycja na takrolimus może zwiększać się &gt; 50-krotnie. Niemal wszyscy pacjenci mogą wymagać zmniejszenia dawki takrolimusu i konieczne może być czasowe przerwanie stosowania takrolimusu.</p> <p>Wpływ na stężenia takrolimusu we krwi może utrzymywać się przez kilka dni po zakończeniu jednoczesnego podawania.</p>	<p>Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy rozważyć pominięcie dawki takrolimusu w dniu rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4. Należy wznowić stosowanie takrolimusu następnego dnia w zmniejszonej dawce w oparciu o stężenia takrolimusu we krwi. Zmiany dawki i (lub) częstości dawkowania takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorem CYP3A4. Po zakończeniu leczenia odpowiednią dawkę i częstość dawkowania takrolimusu należy ustalać na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.</p>
<p>Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, izawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna), blokery kanału wapniowego (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradiol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko wirusowi HCV</p>	<p>Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) (patrz punkt 4.4). Może wystąpić szybkie zwiększenie stężenia takrolimusu.</p>	<p>Należy często monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi, zaczynając od pierwszych dni jednoczesnego podawania. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.</p>

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, lek przeciwko wirusowi CMV letermowir oraz inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, imatynib i (chińskie) produkty roślinne zawierające wyciągi z cytryńca chińskiego ( <i>Schisandra sphenanthera</i> )		
W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że następujące substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) (patrz punkt 4.4).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan lub ziele dziurawca zwyczajnego ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania (patrz punkt 4.4). Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi mogą wystąpić 1–2 tygodnie po jednoczesnym podaniu. Efekt może utrzymywać się 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia.	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można tego uniknąć, pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki takrolimusu. Zmiany dawki takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki takrolimusu. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryryna,	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania (patrz punkt 4.4).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2).

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
newirapina; słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina		Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kaspofungina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania. Mechanizm interakcji nie został potwierdzony.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i kannabidiolu, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Produkty o znanym silnym powinowactwie do białek osocza, np. NLPZ, doustne leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy rozważyć możliwe interakcje z innymi substancjami czynnymi o znanym silnym powinowactwie do białek osocza.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2).
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cymetydyna oraz wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania (patrz punkt 4.4).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu (patrz punkt 4.2). Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi (zwiększać lub zmniejszać) po podaniu w leczeniu ostrego odrzucania.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Bezpośrednio działająca (ang. Direct-acting antiviral, DAA) terapia przeciwwirusowa	Może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu poprzez zmiany czynności wątroby w trakcie terapii DAA, związane z klirensiem wirusa zapalenia wątroby. Mogą zmniejszać się stężenia takrolimusu we krwi. Jednak potencjał niektórych DAA do hamowania CYP3A4 może przeciwdziałać temu wpływowi lub prowadzić do zwiększenia stężeń takrolimusu we krwi.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu, aby zapewnić ciągłą skuteczność i bezpieczeństwo.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej płamicy małopłytkowej) (patrz punkt 4.4).

Ponieważ leczenie takrolimusem może wiązać się z hiperkaliemią lub nasilać istniejącą wcześniej hiperkaliemię, należy unikać dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy krwi, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, tak jak amiloryd. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

#### Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4; z tego powodu jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych. Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem. Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych zawierających steroidy i w następstwie zwiększać stężenia hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne wskazują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i antypiryny.

Kwas mykofenolowy. W leczeniu skojarzonym należy zachować ostrożność w przypadku zamiany cyklosporyny, która zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe kwasu mykofenolowego na takrolimus, który jest pozbawiony tego działania, ponieważ może to spowodować zmiany w ekspozycji na kwas mykofenolowy. Substancje czynne wpływające na cykl jelitowo-wątrobowy kwasu mykofenolowego mogą zmniejszać stężenie kwasu mykofenolowego w osoczu i jego skuteczność. W przypadku zamiany cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie, właściwe może być monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego.



Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania reakcji niepożądanych w czasie ciąży i u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym. Zgłaszano jednak przypadki samoistnego poronienia. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych.

Można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia działań niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (< 37. tygodnia) (66 przypadków na 123 urodzenia, tj. 53,7%; jednakże dane wskazują, że większość noworodków miała prawidłową wagę urodzeniową w stosunku do ich wieku ciążowego), jak również ryzyko hiperkaliemii u noworodka (8 przypadków na 111 noworodków, tj. 7,2%), która z czasem ustępuje samoistnie.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne działanie na zarodek i płód takrolimusu, stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące produkt Tacforius nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszoną ilością spermy i zmniejszoną ruchliwością plemników (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli takrolimus stosuje się w połączeniu z alkoholem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu takrolimusu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu, zgłaszano przypadki występowania zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

#### *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

często:	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza
niezbyt często:	koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, nieprawidłowe parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, mikroangiopatia zakrzepowa
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia
nieznana:	aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, gorączka neutropeniczna

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia endokrynologiczne*

rzadko:	hirsutyzm
---------	-----------

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

bardzo często:	cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia
często:	kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, przeciążenie płynami, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hiperlipidemia, zwiększone stężenie triglicerydów, hipofosfatemia
niezbyt często:	odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

#### *Zaburzenia psychiczne*

bardzo często:	bezsenność
----------------	------------

często: stany splątania i dezorientacja, depresja, objawy niepokoju, omamy, zaburzenia umysłowe, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne  
niezbyt często: zaburzenia psychotyczne

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

bardzo często: ból głowy, drżenie mięśniowe  
często: zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje i zaburzenia czucia, trudności w pisaniu  
niezbyt często: encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i udar naczyniowy mózgu, śpiączka, zaburzenia mowy i wysławiania się, porażenie i niedowład, amnezja  
rzadko: wzmożone napięcie mięśni  
bardzo rzadko: nużliwość mięśni  
nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

#### *Zaburzenia oka*

często: schorzenia oczu, niewyraźne widzenie, światłowstręt  
niezbyt często: zaćma  
rzadko: ślepotą  
nieznana: neuropatia nerwu wzrokowego

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

często: szumy uszne  
niezbyt często: niedosłuch  
rzadko: nerwowo-czuciowa głuchota  
bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

#### *Zaburzenia serca*

często: choroba niedokrwienna serca, tachykardia  
niezbyt często: niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatie, przerost mięśnia komór, kołatanie serca  
rzadko: wysięk osierdziowy  
bardzo rzadko: *Torsades de pointes*

#### *Zaburzenia naczyniowe*

bardzo często: nadciśnienie tętnicze  
często: zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwienne, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych  
niezbyt często: zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

często: śródmiąższowe schorzenia płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa  
niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma  
rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

bardzo często: biegunka, nudności  
często: objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, stany zapalne żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, puchlina brzuszna, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, przedmiotowe i podmiotowe

objawy dyspepsji, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce  
niezbyt często: ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelita, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzone opróżnianie żołądka  
rzadko: torbiel rzekoma trzustki, podniedrożność przewodu pokarmowego

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

często: zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczką  
rzadko: wenookluzyjna choroba wątroby, zakrzepica tętnicy wątrobowej  
bardzo rzadko: niewydolność wątroby

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

często: wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie się  
niezbyt często: zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło  
rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)  
bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

często: bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni, ból kończyn  
niezbyt często: zaburzenia stawów  
rzadko: zmniejszenie ruchliwości

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

bardzo często: zaburzenie czynności nerek  
często: niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej  
niezbyt często: zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz  
bardzo rzadko: nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

często: gorączka, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, osłabienie, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała  
niezbyt często: objawy grypopodobne, zdenerwowanie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury  
rzadko: upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie  
bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

#### *Badania diagnostyczne*

bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby  
często: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała  
niezbyt często: zwiększona aktywność amylazy we krwi, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i nieprawidłowe tętno, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi  
bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie, wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie

#### *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*

często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Ból kończyn został opisany w wielu opublikowanych opisach przypadków zgłaszanych jako część zespołu bólowego indukowanego przez inhibitor kalcyneuryny (ang. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Zazwyczaj występuje jako obustronny i symetryczny, silny ból w kończynach dolnych i może być związany z większymi niż terapeutyczne stężeniami takrolimusu we krwi. Zmniejszenie dawki takrolimusu może zmniejszyć objawy zespołu bólowego. W niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie alternatywnej immunosupresji.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg i zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi, kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej.

Brak swoistego antidotum dla takrolimusu. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe.

Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć dializą. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie lekiem, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli nastąpią w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

#### Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz  $\gamma$ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

#### Wyniki z badań klinicznych dotyczące stosowania takrolimusu raz na dobę w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu

##### Przeszczepienie wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu *de novo* jednocześnie z korynkosteroidami, porównano u 471 pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Wskaźnik epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją, w ciągu pierwszych 24 tygodni po przeszczepieniu wynosił 32,6% w grupie leczonej kapsułkami takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (N=237) i 29,3% w grupie leczonej kapsułkami takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu (N=234). Różnica w leczeniu (kapsułki takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu – kapsułki takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu) wynosiła 3,3% (95% przedział ufności [-5,7%, 12,3%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów w grupie leczonej kapsułkami takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu wynosił 89,2%, a w grupie otrzymującej kapsułki takrolimusu o natychmiastowym uwalnianiu 90,8%; zmarło 25 pacjentów leczonych kapsułkami takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (14 kobiet, 11 mężczyzn) i 24 pacjentów leczonych kapsułkami takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (5 kobiet, 19 mężczyzn). Dwunastomiesięczne przeżycie z przeszczepem w przypadku stosowania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu wyniosło odpowiednio 85,3% i 85,6%.

##### Przeszczepienie nerki

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu *de novo* jednocześnie z mykofenolanem mofetylu (MMF) i korynkosteroidami porównano u 667 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wskaźnik epizodów ostrego odrzucania przeszczepu potwierdzonego biopsją, w ciągu pierwszych 24 tygodni po przeszczepieniu wynosił 18,6% w grupie leczonej takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu (N=331) i 14,9% w grupie leczonej takrolimusem w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu (N=336). Różnica w leczeniu (takrolimus w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu – takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu) wynosiła 3,8% (95% przedział ufności [-2,1%, 9,6%]). Po roku współczynnik przeżywalności w grupie leczonej takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu wynosił 96,9% a w grupie otrzymującej takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu 97,5%; zmarło 10 pacjentów leczonych takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 8 pacjentów leczonych takrolimusem w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu (3 kobiety, 5 mężczyzn). Dwunastomiesięczne przeżycie z przeszczepem w przypadku stosowania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu i takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu wyniosło odpowiednio 91,5% i 92,8%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu, cyklosporyny i takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu *de novo* jednocześnie z indukcją przeciwciałami monoklonalnymi (bazyliksymab), mykofenolanem mofetylu (MMF) i korynkosteroidami, porównano u 638 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Częstość niepowodzenia terapii immunosupresyjnej po 12 miesiącach (zgon, odrzucenie przeszczepu, ostre odrzucanie przeszczepu potwierdzone biopsją lub utrata pacjenta z obserwacji) stwierdzono u 14,0% pacjentów w grupie leczonej takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu (N=214), u 15,1% w grupie leczonej takrolimusem w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu (N=212) i u 17,0% w grupie leczonej cyklosporyną (N=212). Różnica w leczeniu takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym

uwalnianiu w porównaniu z leczeniem cyklosporyną wynosiła -3,0% (takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu – cyklosporyna) (95,2% przedział ufności [-9,9%, 4,0%]) i -1,9%, w leczeniu takrolimusem w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu w porównaniu z leczeniem cyklosporyną (takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu – cyklosporyna) (95,2% przedział ufności [-8,9%, 5,2%]). Po roku współczynnik przeżywalności pacjentów wynosił: 98,6% w grupie leczonej takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu, 95,7% w grupie otrzymującej takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu i 97,6% w grupie leczonej cyklosporyną; zmarło 3 pacjentów leczonych takrolimusem w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu (mężczyźni), 10 pacjentów leczonych takrolimusem w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu (3 kobiety, 7 mężczyzn) i 6 pacjentów leczonych cyklosporyną (3 kobiety, 3 mężczyzn). Dwunastomiesięczne przeżycie z przeszczepem wyniosło: 96,7% w przypadku stosowania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu, 92,9%, w przypadku stosowania takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu i 95,7% w przypadku stosowania cyklosporyny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania dwa razy na dobę w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu narządów

W badaniach prospektywnych takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu podawanego doustnie stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Profil bezpieczeństwa takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu stosowanego doustnie w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerek i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym ze wskazań przedstawiono w skrócie poniżej.

#### *Przeszczepienie płuca*

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania, w którym stosowano takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu podawany doustnie, dotyczy leczenia 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy otrzymującej cyklosporynę. Początkowo takrolimus podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano mniejszą częstość występowania epizodów odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu w porównaniu do pacjentów otrzymujących cyklosporynę (11,5% vs. 22,6%) oraz mniejszą częstość występowania odrzucania o przewlekłym przebiegu i zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%) w pierwszym roku po przeszczepieniu. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie leczonej takrolimusem i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę.

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną.

Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie 10 ng/ml do 20 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 83% w grupie otrzymującej takrolimus i 71% w grupie otrzymującej cyklosporynę, a po 2 latach odpowiednio 76% i 66%. Epizody odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 epizodów) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów otrzymujących cyklosporynę ( $p=0,025$ ). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ( $n=13$ ) była konieczna zmiana na takrolimus niż u pacjentów leczonych takrolimusem zmiana na cyklosporynę ( $n=2$ ) ( $p=0,02$ ) (Keenan i wsp., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).

W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenia leku w zakresie 12-15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%).

W tych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, w tych trzech badaniach liczba epizodów odrzucania o ostrym przebiegu była mniejsza, gdy stosowano takrolimus, a w jednym odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów otrzymujących takrolimus.

### *Przeszczepienie trzustki*

W badaniu wielośrodkowym takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania doustnego wzięło udział 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej takrolimus (n=103) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę (n=102). Zgodnie z protokołem badania początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,2 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano ją tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę ( $p < 0,0005$ ), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy zaledwie u 6 pacjentów otrzymujących takrolimus konieczne było zastosowanie innego leczenia.

### *Przeszczepienie jelita*

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka dotyczące stosowania doustnie takrolimusu w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone aktuarialne współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. W okresie 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki. Stwierdzono, że do poprawy wyników w tym wskazaniu przyczyniło się szereg nowych sposobów postępowania takich, jak techniki wczesnego wykrywania zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najniższe stężenia wynoszące od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz ostatnio napromienianie przeszczepu alogenicznego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest przez przewód pokarmowy. Dostępny takrolimus ulega na ogół szybkiemu wchłanianiu. Tacforius w postaci o przedłużonym uwalnianiu takrolimusu ma przedłużony profil wchłaniania i maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 godzinach ( $t_{max}$ ).

Zakres wchłaniania jest zmienny i średnia dostępność biologiczna takrolimusu (dla kapsułki o natychmiastowym uwalnianiu) wynosi 20% do 25% (zakres u poszczególnych dorosłych pacjentów od 6% do 43%). Po podaniu doustnym dostępność biologiczna takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu zmniejszała się, gdy lek przyjmowano po posiłku. Stopień i szybkość



wchłaniania takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu zmniejszały się, jeżeli przyjmowano go w czasie posiłku. Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu i dlatego można rozpocząć doustne leczenie produktem Tacforius.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym skutecznym stężeniem takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

### Dystrybucja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym można opisać jako dwufazową. W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną  $\alpha$ -1. Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym obliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1 300 litrów (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l.

### Metabolizm

Takrolimus jest metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4 (CYP3A4) i cytochromu P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, z których tylko jeden wykazywał w warunkach *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne bądź nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

### Eliminacja

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosił 2,25 l/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,7 l/godz. i 3,9 l/godz. Uważa się, że czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu, lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin.

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego  $^{14}\text{C}$  większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem z żółcią, które jest główną drogą eliminacji.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że głównymi narządami na które takrolimus działał toksycznie były nerki i trzustka. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

Gdy takrolimus podawano w natychmiastowym wstrzyknięciu (bolus) w dawce od 0,1 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc., u niektórych gatunków zwierząt obserwowano wydłużenie odstępu QT. Po podaniu tych dawek, maksymalne stężenia takrolimusu we krwi wynosiły powyżej 150 ng/ml i były ponad sześciokrotnie większe niż średnie maksymalne stężenia obserwowane po stosowaniu takrolimusu w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu w transplantologii klinicznej.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu uległa też masa urodzeniowa, przeżywalność i wielkość potomstwa. U samców szczurów takrolimus wpływał negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Etyloceluloza  
Hypromeloza 2910  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian

#### Skład otoczki

#### Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelatyna

#### Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Czerwień koszenilowa pąs 4R (E124)  
Żelatyna

#### Tusz

Szelak  
Glikol propylenowy  
Tlenek żelaza czarny (E172)  
Potasu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Takrolimus wykazuje niezgodność z PVC (polichlorek winylu). Systemy łączące, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania zawiesiny z produktu Tacforius nie mogą zawierać PVC.

### **6.3 Okres ważności**

#### Tacforius 0,5 mg / 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

2 lata

Tacforius 3 mg / 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

30 miesięcy

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej: 1 rok

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z przezroczystej folii PVC/PVDC-aluminium lub blister perforowany, podzielny na dawki pojedyncze, w opakowaniu z aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Blister zawiera 10 kapsułek.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blisterach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Opakowanie zawiera 30, 50, 60 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blisterach albo 30x1, 50x1, 60x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych w blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Ze względu na immunosupresyjne działanie takrolimusu należy unikać wdychania lub bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi proszku zawartego w kapsułkach. W przypadku takiego kontaktu należy przemyć skórę i przepłukać zanieczyszczone oko lub oczy.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandia

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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 kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 grudnia 2017 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 5 sierpnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Niemcy

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

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

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Polska

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Raz na dobę.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tacforius 0,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA  
CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**OPAKOWANIE ALUMINIOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
60 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
60x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Raz na dobę.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tacforius 1 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**



Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

<b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**OPAKOWANIE ALUMINIOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech  
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardech

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Raz na dobę.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tacforius 3 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA  
CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**OPAKOWANIE ALUMINIOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę i czerwień koszenilową pąs 4R. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych  
30x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych  
50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych  
50x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych  
100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych  
100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, twardych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Raz na dobę.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandia

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tacforius 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**OPAKOWANIE ALUMINIOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu  
takrolimus

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po otwarciu opakowania z folii aluminiowej wszystkie kapsułki należy zużyć w ciągu 1 roku i przed upływem terminu ważności.

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Raz na dobę.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde**  
**Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde**  
**Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde**  
**Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde**  
takrolimus

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest Tacforius i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tacforius
3. Jak przyjmować Tacforius
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Tacforius
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Tacforius i w jakim celu się go stosuje

Tacforius zawiera substancję czynną takrolimus. Jest lekiem immunosupresyjnym. Po przeszczepieniu narządów (wątroby, nerki) układ immunologiczny próbuje odrzucić nowy narząd. Tacforius stosuje się w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu i umożliwienia przyjęcia przeszczepionego narządu.

Tacforius może być również stosowany w przypadku odrzucania przeszczepionej wątroby, nerki, serca lub innych narządów, jeżeli zastosowane wcześniej leczenie nie umożliwiałoby kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu narządu.

Tacforius stosuje się u dorosłych pacjentów.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Tacforius

##### Kiedy nie przyjmować leku Tacforius

- Jeśli pacjent ma uczulenie na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma uczulenie na syrolimus lub na jakikolwiek antybiotyki z grupy antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Takrolimus w kapsułkach o natychmiastowym uwalnianiu (np. Tacni) i Tacforius, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, zawierają tę samą substancję czynną, takrolimus. Jednakże Tacforius, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu przyjmuje się raz na dobę, podczas gdy kapsułki o natychmiastowym uwalnianiu przyjmuje się dwa razy na dobę. Postępuje się tak dlatego, że kapsułki

leku Tacforius umożliwiając przedłużone uwalnianie (wolniejsze uwalnianie przez dłuższy czas) takrolimusu. Leku Tacforius, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu i kapsułek o natychmiastowym uwalnianiu nie należy stosować zamiennie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tacforius należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeżeli przyjmuje się jakikolwiek lek wymieniony poniżej w części „Tacforius a inne leki”,
- jeżeli występują choroby wątroby lub występowały one w przeszłości,
- jeżeli występuje biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień,
- jeżeli odczuwa się silny ból brzucha z towarzyszącymi lub nie, innymi objawami, takimi jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty,
- występuje zmiana aktywności elektrycznej serca, tak zwane „wydłużenie odstępu QT”,
- jeżeli występuje lub występowało uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych, znane jako mikroangiopatia zakrzepowa/zakrzepowa płamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicy. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią: gorączka, siniaki pod skórą (które mogą wyglądać jak czerwone kropki), niewyjaśnione zmęczenie, splątanie, zażółcenie skóry lub oczu, zmniejszenie wydalania moczu, utrata wzroku i drgawki (patrz punkt 4). Jeśli takrolimus przyjmuje się razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych objawów.

Należy unikać przyjmowania jakichkolwiek produktów roślinnych, np. ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub wszelkich innych produktów ziołowych, ponieważ mogą one wpływać na skuteczność i wielkość dawki przyjmowanego leku Tacforius. W razie wątpliwości przed przyjęciem jakichkolwiek produktów lub preparatów ziołowych, należy skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może stwierdzić, że trzeba dostosować dawkę leku Tacforius.

Należy regularnie kontaktować się z lekarzem. Raz na jakiś czas lekarz może zlecić badanie krwi, moczu, badanie czynności serca, badanie oczu w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku Tacforius.

Gdy przyjmuje się Tacforius, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Leki immunosupresyjne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka skóry. Trzeba nosić odpowiednią odzież ochronną i stosować filtry przeciwsłoneczne o dużym współczynniku ochrony przed światłem.

Środki ostrożności dotyczące przygotowania leku:

Należy unikać bezpośredniego kontaktu z dowolną częścią ciała, taką jak skóra lub oczy, bądź wdychania proszku zawartego w kapsułkach. Jeżeli nastąpi taki kontakt, należy przemyć skórę i oczy.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Tacforius u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Tacforius a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie zaleca się przyjmowania leku Tacforius jednocześnie z cyklosporyną (inny lek stosowany w zapobieganiu odrzucania przeszczepionego narządu).

**W razie potrzeby wizyty u lekarza innego niż specjalista transplantolog, należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu takrolimusu. Lekarz może zechcieć skonsultować się ze specjalistą transplantologiem, czy pacjent powinien stosować inny lek, który może zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.**



Stężenie leku Tacforius we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku Tacforius, co może wymagać przerwania stosowania leku Tacforius bądź zwiększenia lub zmniejszenia jego dawki.

U niektórych pacjentów wystąpił wzrost stężenia takrolimusu we krwi podczas przyjmowania innych leków. Mogło to prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, takich jak zaburzenia czynności nerek, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4).

Wpływ na stężenie leku Tacforius we krwi może występować bardzo szybko po rozpoczęciu stosowania innego leku, dlatego może być konieczne częste ciągłe monitorowanie stężenia leku Tacforius we krwi w ciągu pierwszych kilku dni po rozpoczęciu stosowania innego leku i często podczas kontynuowania leczenia innym lekiem. Niektóre inne leki mogą powodować zmniejszenie stężenia takrolimusu we krwi, co mogłoby zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio zawierających substancje czynne, takich jak:

- leki przeciwwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza antybiotyki tzw. makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń, np. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, klotrymazol, izawukonazol, mikonazol, kaspofungina, telitromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna, azytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, izoniazyd i flukloksacylina;
- letermowir, stosowany w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirusa cytomegalii (CMV);
- inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), lek zwiększający farmakokinetykę kobicystat i tabletki złożone lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (efawirenz, etrawiryna, newirapina) stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego, elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir) stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- nilotynib i imatynib, idelalizyb, cerytynib, kryzotynib, apalutamid, enzalutamid lub mitotan (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów);
- kwas mykofenolowy stosowany w celu hamowania układu odpornościowego, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i kwaśnym refluksie (np.omeprazol, lanzoprazol lub cymetydyna);
- leki przeciwwymiotne, stosowane w leczeniu nudności i wymiotów (np. metoklopramid);
- cyzapryd lub lek zobojętniający kwas żołądkowy, zawierający wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, stosowane w leczeniu zgagi;
- doustne środki antykoncepcyjne lub inne leki hormonalne zawierające etynyloestradiol lub danazol;
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym lub chorobach serca (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil);
- leki przeciwaritmiczne (amiodaron) stosowane w kontrolowaniu zaburzeń rytmu serca (nierówne bicie serca);
- leki znane jako „statyny”, stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- kannabidiol (stosuje się między innymi w leczeniu napadów padaczkowych);
- metamizol, stosowany w leczeniu bólu i gorączki;
- kortykosteroidy prednizolon i metyloprednizolon, należące do grupy kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zapaleń lub w celu hamowania czynności układu immunologicznego (np. w odrzucaniu przeszczepu);
- nefazodon, stosowany w depresji;
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent leczy się na wirusowe zapalenie wątroby typu C. Leczenie farmakologiczne wirusowego zapalenia wątroby typu C może zmienić czynność wątroby i może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi. Stężenia takrolimusu we krwi mogą zmniejszać się lub zwiększać w zależności od leków przepisanych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Lekarz może zechcieć ściśle monitorować stężenia takrolimusu we krwi i wprowadzić niezbędne zmiany dawki leku Tacforius po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli przyjmuje się lub zamierza stosować ibuprofen (lek stosowany w przypadku gorączki, zapalenia i bólu), antybiotyki (kotrimoksazol, wankomycynę lub antybiotyki aminoglikozydowe takie jak gentamycyna), amfoterycynę B (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub leki przeciwwirusowe (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, np. acyklowir, gancyklowir, cydofowir, foskarnet). Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Tacforius mogą nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu syrolimusu lub ewerolimusu. Jeżeli takrolimus przyjmuje się razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej, zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego (patrz punkt 4).

Należy poinformować lekarza, jeżeli jednocześnie z lekiem Tacforius przyjmuje się dodatkowo potas lub niektóre leki moczopędne stosowane w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i chorobach nerek (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) lub antybiotyki trimetoprym lub kotrimoksazol, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. ibuprofen) stosowane w gorączce, zapaleniu i bólu, leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew) lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Należy wcześniej powiedzieć lekarzowi o jakimkolwiek zaplanowanym szczepieniu.

#### **Stosowanie leku Tacforius z jedzeniem i pićm**

W czasie leczenia lekiem Tacforius należy unikać spożywania grejpfrutów (również w postaci soku), ponieważ mogą mieć wpływ na stężenie leku we krwi.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Takrolimus przenika do mleka matki. Dlatego w czasie stosowania leku Tacforius nie należy karmić piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn ani nie posługiwać się narzędziami, jeżeli po przyjęciu leku Tacforius występują zawroty głowy lub senność, lub zaburzenia widzenia. Objawy te występują częściej, jeżeli także spożywa się alkohol.

#### **Tacforius zawiera laktozę**

Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

#### **Kapsułki Tacforius 5 mg zawierają czerwień koszenilową pąs 4R**

Może powodować reakcje alergiczne.

### **3. Jak przyjmować Tacforius**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ten lek może przepisać wyłącznie lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Odbierając receptę należy upewnić się, że za każdym razem otrzymuje się ten sam lek zawierający takrolimus, o ile specjalista transplantolog nie zalecił zmiany na inny lek zawierający takrolimus. Lek należy przyjmować raz na dobę. Jeśli lek wygląda inaczej niż zwykle lub są inne zalecenia odnośnie jego dawkowania, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty tak szybko jak to możliwe, aby upewnić się, że otrzymano właściwy lek.

Lekarz ustali początkową dawkę zapobiegającą odrzuceniu przeszczepionego narządu na podstawie masy ciała. Początkowa dobową dawkę leku podawana zaraz po przeszczepieniu wynosi zwykle

od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę

i jest zależna od rodzaju przeszczepionego narządu. W leczeniu odrzucania przeszczepu można stosować takie same dawki.

Wielkość dawki zależy od ogólnego stanu zdrowia oraz od innych przyjmowanych leków immunosupresyjnych.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Tacforius, lekarz będzie przeprowadzał częste badania krwi w celu ustalenia odpowiedniej dawki. Aby dobrać odpowiednią dawkę i modyfikować jej wielkość, w razie konieczności w trakcie leczenia konieczne będą dalsze, regularne badania krwi. Jeżeli stan kliniczny będzie stabilny, lekarz zmniejszy dawkę leku Tacforius. Lekarz powie dokładnie ile kapsułek należy zażywać.

Należy przyjmować lek Tacforius codziennie, tak długo jak wymagana jest immunosupresja w celu zapobieżenia odrzuceniu przeszczepionego narządu. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem.

Tacforius przyjmuje się doustnie raz na dobę, rano. Tacforius przyjmuje się na czczo lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Następny posiłek można spożyć po upływie co najmniej 1 godziny. Kapsułki należy zażywać natychmiast po wyjęciu z blistra. Kapsułki należy połykać **w całości**, popijając szklanką wody.

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć, znajdującego się w opakowaniu z folii.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tacforius**

Jeżeli przez przypadek zażyje się większą liczbę kapsułek niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Tacforius**

Jeżeli rano zapomni się o przyjęciu kapsułek należy przyjąć je tak szybko jak to możliwe, w tym samym dniu. Nie należy przyjmować dawki podwójnej następnego dnia rano.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Tacforius**

Przerwanie przyjmowania leku Tacforius może zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Tacforius zmniejsza mechanizm obronny organizmu (układu immunologicznego), który nie będzie tak dobrze zwalczał zakażenia. Dlatego jeżeli przyjmuje się Tacforius, można być bardziej podatnym na zakażenia.

Niektóre zakażenia mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu i mogą obejmować zakażenia wywołane przez bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub inne zakażenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zakażenia, w tym:

- gorączka, kaszel, ból gardła, osłabienie lub ogólne złe samopoczucie
- utrata pamięci, trudności w myśleniu, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku – mogą być one spowodowane bardzo rzadkim, ciężkim zakażeniem mózgu, które może prowadzić do zgonu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML).

Mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i anafilaktyczne. W czasie stosowania leku Tacforius zgłaszano łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe.

**Jeśli wystąpiły lub podejrzewa się, że wystąpiły jakiegokolwiek z wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

Ciężkie działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- perforacja przewodu pokarmowego: silny ból brzucha, któremu towarzyszą lub nie inne objawy, takie jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty.
- zaburzenia czynności przeszczepionego narządu.
- niewyraźne widzenie.

Ciężkie działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- mikroangiopatia zakrzepowa (uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych), w tym zespół hemolityczno-mocznicowy, stan z następującymi objawami: mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu (ostra niewydolność nerek), skrajne zmęczenie, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką) i niewyjaśnione siniaki lub nieprawidłowe krwawienie i objawy zakażenia.

Ciężkie działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zakrzepowa plamica małopłytkowa: stan polegający na uszkodzeniu najmniejszych naczyń krwionośnych i charakteryzujący się wystąpieniem gorączki i podskórnych siniaków w postaci czerwonych, punktowych plamek z towarzyszącym lub nie niewyjaśnionym krańcowym zmęczeniem, dezorientacją, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczką), z objawami ostrej niewydolności nerek (mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu), utratą wzroku i drgawkami.
- toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka: nadżerka lub tworzenie się pęcherzy na skórze lub błonach śluzowych; czerwona, obrzęknięta skóra może oddzielać się na rozległych powierzchniach ciała.
- ślepotą.

Ciężkie działania niepożądane występujące bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- zespół Stevensa-Johnsona: niewyjaśniony, rozległy ból skóry, obrzęk twarzy, ciężka choroba, w której występują pęcherze na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych, pokrzywka, obrzęk języka, rozprzestrzeniająca się czerwona lub fioletowa wysypka skórna, spękanie naskórka.
- *Torsades de pointes*: zmiana częstości akcji serca, której mogą towarzyszyć lub nie objawy, takie jak ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), omdlenie, zawroty głowy lub nudności, kołatanie serca (uczucie bicia serca) oraz trudności w oddychaniu.

Ciężkie działania niepożądane – częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe): długotrwała biegunka, gorączka i ból gardła.
- łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe w trakcie leczenia, występujące w wyniku immunosupresji.
- zgłaszano przypadki aplazji czysto czerwonokrwinkowej (bardzo znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), niedokrwistość hemolityczna (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych powodu nieprawidłowego rozpadu, któremu towarzyszy zmęczenie) i gorączka neutropeniczna (zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia, ze współistniejącą gorączką). Dokładnie nie wiadomo jak często występują te działania niepożądane. Można nie mieć żadnych objawów lub, w zależności od nasilenia choroby, można odczuwać zmęczenie, apatię, nienaturalną błądliwość skóry (błądliwość), duszność, zawroty głowy, ból głowy, ból w klatce piersiowej i zimno w dłoniach i stopach.
- agranulocytoza (znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek z towarzyszącym owrzodzeniem w jamie ustnej, gorączką i zakażeniem/zakażeniami). Można nie mieć żadnych objawów lub można odczuwać nagłe zwiększenie temperatury ciała, dreszcze i ból gardła.
- reakcje alergiczne i anafilaktyczne z następującymi objawami: nagła swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu) i uczucie bliskiego omdlenia.
- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES): ból głowy, stany splątania, zmiany nastroju, drgawki i niewyraźne widzenie. Mogą to być objawy zaburzenia znanego jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, który zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych takrolimusem.
- neuropatia nerwu wzrokowego (nieprawidłowości nerwu wzrokowego): problemy z widzeniem, takie jak niewyraźne widzenie, zmiany w widzeniu kolorów, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Po przyjęciu leku Tacforius mogą również wystąpić następujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia potasu we krwi,
- bezsenność,
- drżenie mięśniowe, ból głowy,
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi,
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby,
- biegunka, nudności,
- zaburzenia czynności nerek.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek (płytek krwi, czerwonych krwinek lub białych krwinek), zwiększenie liczby białych krwinek, zmiana liczby czerwonych krwinek (widoczne w badaniach krwi),
- zmniejszenie stężenia magnezu, fosforu, potasu, wapnia lub sodu we krwi, przeciążenie płynami, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe (widoczne w badaniach krwi),
- objawy lęku, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe,
- drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (czasem bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, zaburzona zdolność pisania, zaburzenia układu nerwowego,
- zwiększona wrażliwość na światło, schorzenia oczu,
- dzwonienie w uszach,
- zmniejszony przepływ krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca,
- krwotok, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi,

- skrócenie oddechu, zmiany w tkance płucnej, gromadzenie się płynu w opłucnej, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne,
- stany zapalne lub owrzodzenia powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwawienie w żołądku, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty, bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowe,
- zaburzenia przewodów żółciowych, zażółcenie skóry w wyniku schorzeń wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby,
- swędzenie, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie się,
- ból stawów, kończyn, pleców i stóp, kurcze mięśni,
- niewydolność nerek, zmniejszone wytwarzanie moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu,
- ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, dolegliwości bólowe i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała.

#### Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zmiany parametrów krzepnięcia krwi i krwawienia, zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (widoczne w badaniach krwi),
- odwodnienie,
- zmniejszenie stężenia białek lub cukru we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi,
- śpiączka, krwawienie do mózgu, udar, porażenie i niedowład, zaburzenia mózgowie, zaburzenia mowy i zaburzenia wysławiania się, kłopoty z pamięcią,
- zmętnienie soczewki oka,
- osłabienie słuchu,
- nieregularne bicie serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, zaburzenia mięśnia sercowego, powiększenie mięśnia sercowego, silniejsze bicie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca,
- powstawanie zakrzepów w żyłach kończyn, wstrząs,
- trudności w oddychaniu, zaburzenia układu oddechowego, astma,
- niedrożność jelita, zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi, powrót treści żołądkowej do przełyku, opóźnione opróżnianie żołądka,
- zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne,
- schorzenia stawów,
- niezdolność do oddania moczu, bolesne miesiączki i nieprawidłowe krwawienie miesiączkowe,
- niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, zwiększona wrażliwość na ciepło i zimno, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie lub złe samopoczucie, zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała.

#### Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- niewielkie, krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów,
- zwiększone napięcie mięśniowe,
- głuchota,
- zbieranie się płynu wokół serca,
- silna duszność,
- torbiel trzustki,
- utrudniony przepływ krwi przez wątrobę,
- poważne schorzenia z występowaniem łuszczących się zmian na skórze, ustach, oczach, narządach płciowych, nadmierne owłosienie,
- pragnienie, upadek, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia.

#### Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- nużliwość mięśni,
- nieprawidłowy scyntygram serca,
- niewydolność wątroby,
- bolesne oddawanie moczu z zawartością krwi,

- zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Tacforius**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: „Termin ważności (EXP)” / „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Zużyć wszystkie twarde kapsułki o przedłużonym uwalnianiu w ciągu 1 roku po otwarciu torebki aluminiowej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tacforius**

- Substancją czynną leku jest takrolimus.  
Każda kapsułka leku Tacforius 0,5 mg zawiera 0,5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).  
Każda kapsułka leku Tacforius 1 mg zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).  
Każda kapsułka leku Tacforius 3 mg zawiera 3 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).  
Każda kapsułka leku Tacforius 5 mg zawiera 5 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Pozostałe składniki to:  
*Skład kapsułki*  
Hypromeloza 2910, etyloceluloza, laktoza, magnezu stearynian.  
*Skład otoczki*  
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelatyna  
Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), czerwień koszenilowa pąs 4R (E124), żelatyna  
*Tusz*  
Szelak, glikol propylenowy, tlenek żelaza czarny (E172), potasu wodorotlenek.

### **Jak wygląda lek Tacforius i co zawiera opakowanie**

Tacforius 0,5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde

Twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na jasnożółtym wieczku kapsułki i nadrukiem „0,5 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

*Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde*

Twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na białym wieczku kapsułki i nadrukiem „1 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

*Tacforius 3 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde*

Twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na jasnopomarańczowym wieczku kapsułki i nadrukiem „3 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

*Tacforius 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde*

Twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TR” na wieczku kapsułki szarawoczerwone z nadrukiem „5 mg” na jasnopomarańczowym denku kapsułki.

*Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde*

Dostępne w blisterach lub blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 10 kapsułek w opakowaniu z folii ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Opakowanie zawiera 30, 50 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w blisterach albo 30x1, 50x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze

*Tacforius 1 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde*

Dostępne w blisterach lub blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 10 kapsułek w opakowaniu z folii ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Opakowanie zawiera 30, 50, 60 lub 100 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w blisterach albo 30x1, 50x1, 60x1 lub 100x1 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w blisterach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandia

#### **Wytwórca**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Niemcy

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

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, c.p. 305  
Opava-Komárov  
74770  
Republika Czeska

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Kraków  
Polska



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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.

Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy

Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.