

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula
Tacforius 1 mg retard kemény kapszula
Tacforius 3 mg retard kemény kapszula
Tacforius 5 mg retard kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula

0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

53,725 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

107,45 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

Tacforius 3 mg retard kemény kapszula

3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

322,35 mg laktózt tartalmaz kapszulánként.

Tacforius 5 mg retard kemény kapszula

5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) retard kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

537,25 mg laktózt és 0,0154 mg Ponceau 4R-et tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard kemény kapszula (retard kapszula).

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula

Zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, világossárga és „0.5 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula

Zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, fehér és „1 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 3 mg retard kemény kapszula

Zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, világos narancsszínű és „3 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 5 mg retard kemény kapszula

Zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, szürkésvörös és „5 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtt vese- vagy májallograft-recipienteknél az átültetett szerv kilökődésének profilaxisa.

Felnőtt betegeknél az egyéb immunuszpresszív gyógyszerrel történő kezelésre rezisztens allograft-rejekció kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Tacforius a takrolimusz napi egyszeri adagolású orális gyógyszerformulációja. A Tacforius-kezelés megfelelően képzett és a szükséges eszközökkel rendelkező szakember által végzett gondos monitorozást igényel. Csak az immunuszpresszív terápiában és a transzplantált betegek kezelésében jártas orvosok írhatják fel ezt a gyógyszert, és kezdeményezhetik a megkezdett immunuszpresszív terápia megváltoztatását.

A takrolimuszt tartalmazó, szájon át alkalmazható különféle készítmények klinikai felügyelet nélkül nem helyettesíthetők egymással. A takrolimuszt tartalmazó, szájon át alkalmazható különféle – eltérő hatóanyagleadási profillal rendelkező – készítmények közötti véletlen, nem tervezett vagy orvosi felügyelet nélkül végrehajtott váltás nem biztonságos. Ez a takrolimusz szisztémás expozíciójának klinikailag jelentős különbözőségéből fakadóan graftkilökődéshez vagy a mellékhatások – beleértve az elégtelen vagy a túlzott immunuszpressziót – gyakoriságának növekedéséhez vezethet. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi terápiás rend szerint; a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak transzplantációban jártas szakorvos szoros felügyelete alatt végezhető (lásd 4.4 és 4.8 pont). A takrolimusz szisztémás expozíciójának állandó szinten tartása érdekében bármilyen más gyógyszerformulációra történő váltást követően terápiás gyógyszer-szint-monitorozást kell végezni, és az adagot módosítani kell.

Adagolás

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagok csak iránymutatásnak tekinthető. A Tacforius alkalmazása rutinszerűen más immunuszpresszív szerekkel együtt történik, a posztoperatív időszak kezdetén. Adagja a választott immunuszpresszív protokolltól függően változhat. A Tacforius adagolása minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a vérszint monitorozása segít (lásd alább, „Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás”). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunuszpresszív protokoll megváltoztatását.

A *de novo* vesetranszplantált betegeknél a takrolimusz AUC₀₋₂₄-értéke a retard kapszula esetében az első napon 30%-kal, májtranszplantált betegeknél 50%-kal volt alacsonyabb az azonos adagban adott azonnali hatóanyag-leadású kapszulához viszonyítva. A 4. napra a mélyponti szintekkel mért szisztémás expozíció hasonló mind a vese-, mind a májtranszplantált betegeknél, mindkét gyógyszerformuláció esetén. Tacforius-kezelés esetén a takrolimusz mélyponti szintjeinek körültekintő és gyakori ellenőrzése ajánlott a transzplantációt követő első két hétben, hogy a megfelelő gyógyszer-expozíció biztosított legyen közvetlenül a poszttranszplantációs szakban. Mivel a

takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület, ezért a Tacforius adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll az egyensúlyi állapot.

A graftkilökődés megakadályozása érdekében az immunszuppressziót fenn kell tartani, ezért a per os kezelés időtartamára vonatkozó korlát nem adható.

A vesetranszplantátum kilökődésének profilaxisa

A Tacforius-terápiát napi 0,20-0,30 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követő 24 órán belül el kell kezdeni.

A Tacforius adagja a transzplantációt követő időszakban általában csökken. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására, ami Tacforius-monoterápiához vezet. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező változások módosíthatják a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez további módosításokat tehet szükségessé az adagolásban.

A májtranszplantátum kilökődésének profilaxisa

A Tacforius-terápiát napi 0,10-0,20 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit naponta egyszer, reggel kell bevenni. A gyógyszer alkalmazását a műtét befejezését követően körülbelül 12-18 órán belül el kell kezdeni.

A Tacforius adagjait a transzplantációt követő időszakban általában csökkentik. Egyes esetekben lehetőség van a párhuzamosan alkalmazott immunszuppresszív terápia elhagyására, ami Tacforius monoterápiához vezet. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező javulás megváltoztathatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez további adagmódosításokat tehet szükségessé.

Takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulával kezelt betegek átállítása Tacforiusra

Azoknak az allografttranszplantált betegeknek, akik fenntartó kezelésként napi kétszer kapnak azonnali hatóanyag-leadású kapszulát, a napi egyszeri adagolású Tacforiusra való átállításához a teljes napi dózist 1:1 (mg:mg) arányban kell átszámítani. A Tacforiust reggel kell alkalmazni.

Azoknál a stabil betegeknél, akiket a (naponta kétszer adandó) takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszuláról a (naponta egyszer adandó) takrolimusz retard kapszulára állítottak át a teljes napi dózist 1:1 (mg:mg) arányú átszámolása alapján, a takrolimusz szisztémás expozíciója (AUC_{0-24}) a takrolimusz retard kapszula esetében kb. 10%-kal alacsonyabb volt, mint a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula alkalmazásakor. A takrolimusz mélyponti szintje (C_{24}) és a szisztémás expozíció (AUC_{0-24}) közötti összefüggés a takrolimusz retard kapszula esetében hasonló a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulához. Takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszuláról Tacforius retard kapszulára történő átváltáskor a takrolimusz mélyponti szintjeit meg kell mérni az átállítás előtt, valamint az átállást követő két héten belül. Az átállítást követően a takrolimusz mélyponti szintjeit ellenőrizni kell, és ha szükséges, a dózismódosítást úgy kell elvégezni, hogy hasonló szisztémás expozíciót lehessen fenntartani. A hasonló szisztémás expozíció fenntartásához a dózist módosítani kell.

Átállítás ciklosporinról takrolimuszra

Különösen kell figyelni, mikor a betegek ciklosporin-alapú kezelését takrolimusz-alapú kezelésre állítják át (lásd 4.4 és 4.5 pont). A ciklosporin és a takrolimusz egyidőben történő alkalmazása nem javasolt. A Tacforius-terápia csak a ciklosporin vérkoncentrációjának és a beteg klinikai állapotának mérlegelése után kezdhető el. Az adagolást mindaddig el kell halasztani, amíg a ciklosporin emelkedett koncentrációban van jelen a vérben. A gyakorlatban a takrolimusz-alapú terápiát a ciklosporin leállítása után 12-24 órával indítják. Az átállítás után a ciklosporin vérszintjét továbbra is ellenőrizni kell, mivel ez hatással lehet a ciklosporin clearance-ére.

Az allograft-rejekció kezelése

A rejekciós epizódok kezelésére a takrolimusz-adagok emelését, kiegészítő kortikoszteroid-kezelést, valamint mono-/poliklonális ellenanyagok rövid ciklusú adását egyaránt alkalmazzák. Ha toxicitás jeleit, mint például kifejezett mellékhatásokat észlelnek (lásd 4.8 pont), a Tacforius adagjának csökkentésére lehet szükség.

Az allograft-rejekció kezelése vese- és májtranszplantáció után

Az egyéb immunszuppresszív szerekről a napi egyszeri Tacforiusra történő átállításkor a kezelést a vese-, illetve májtranszplantáció esetén a transzplantátum kilökődésének profilaxisára ajánlott kezdő per os adaggal kell kezdeni.

Az allograft-rejekció kezelése szívtranszplantáció után

Tacforiusra átállított felnőtt betegeknél a kezdő 0,15 mg/ttkg adagot per os, naponta egyszer, reggel kell bevenni.

Az allograft-rejekció kezelése egyéb allograft-transzplantációk után

Noha a tüdő-, pancreas- és béltranszplantált betegeknél nincs a takrolimusz retard kapszulával klinikai tapasztalat, a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulát tüdőtranszplantált betegeknél 0,10-0,15 mg/ttkg/nap, hasnyálmirigy-transzplantált betegeknél 0,2 mg/ttkg/nap, béltranszplantált betegeknél 0,3 mg/ttkg/nap per os kezdő dózisban alkalmazzák.

Terápiás gyógyszer szint-monitorozás

Az adagolásnak minden egyes beteg esetén elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a takrolimusz teljes vér mélyponti szintjének monitorozása segít.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a takrolimusz teljesvér-koncentrációjának meghatározására. A klinikai gyakorlatban kapott individuális értékek és az irodalomban publikált értékek összehasonlítását körültekintően, és az alkalmazott vizsgálómódszerek ismeretében kell megítélni. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a takrolimusz teljesvérszintjét immunoassay módszerek alkalmazásával monitorozzák. A takrolimusz mélyponti szintje (C_{24}) és szisztémás expozíciója (AUC_{0-24}) közötti összefüggés a takrolimusz retard kapszula és a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula esetén hasonló.

A takrolimusz mélyponti vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. Meg kell határozni a takrolimusz mélyponti vérszintjét – a Tacforius-dózis bevitelét követő mintegy 24 óra elteltével –, közvetlenül a következő adag bevitelét megelőzően. A transzplantációt követő első hét héten a mélyponti vérszintek gyakori ellenőrzése ajánlott, amit a fenntartó terápia során rendszeres időközönkénti ellenőrzés követ. A takrolimusz mélyponti vérszintjét a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszuláról Tacforiusra történő átállítást, dózismódosítást, az immunszuppresszív kezelés megváltoztatását vagy az olyan hatóanyagok egyidejű alkalmazása után is szorosan monitorozni kell, amelyek megváltoztathatják a takrolimusz teljesvérszintjét (lásd 4.5 pont). A vérszintellenőrzés gyakoriságának a klinikai igényeken kell alapulnia. A takrolimusz egy alacsony clearance-ű hatóanyag, ezért a Tacforius adagolási protokolljának módosítása után eltarthat néhány napig, amíg beáll a megcélzott egyensúlyi állapot.

Klinikai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a betegek többsége sikerrel kezelhető, ha a takrolimusz mélyponti vérszintje 20 ng/ml alatt tartható. A teljesvérszint értékelésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát. A klinikai gyakorlatban a mélyponti vérszintek a korai poszttranszplantációs szakban általában 5-20 ng/ml között voltak a máj-, és 10-20 ng/ml között a vese- és a szívtranszplantált betegek esetén. Az ezt követő fenntartó kezelés alatt a vérszintek rendszerint 5-15 ng/ml-es tartományban voltak a máj-, a vese- és a szívtranszplantált betegeknél.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel a takrolimusz mélyponti szintjének javasolt céltartományban történő tartása érdekében dóziscsökkentés válhat szükségessé.

Vesekárosodás

Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja (lásd 5.2 pont), dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxicus potenciálja miatt azonban mégis szükséges a vesefunkció gondos ellenőrzése (beleértve a szérum kreatininkoncentráció mérését, a kreatinin clearance kiszámítását és az ürített vizelet mennyiségének ellenőrzését).

Rassz

A kaukázusi rasszhoz viszonyítva a fekete bőrű betegeknek nagyobb takrolimusz-adagra lehet szükségük hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

Nem

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a férfi és a nőbetegek különböző dózisokat igényelnek a hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

Időskorúak

Jelenleg nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy időskorúaknál az adagolást módosítani kellene.

Gyermekek és serdülők

A Tacforius biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Korlátozottan rendelkezésre állnak adatok, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Tacforius a takrolimusz napi egyszeri adagolású per os alkalmazott gyógyszerformulációja. A Tacforius per os napi adagját naponta egyszer, reggel javasolt beadni. A Tacforius retard kemény kapszulát a buboréksomagolásból történő kivételt követően azonnal be kell venni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ne vegyék be a nedvességmegkötőt. A maximális felszívódás elérése érdekében a Tacforiust rendszerint éhgyomorra kell bevenni, vagy legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2-3 órával azt követően (lásd 5.2 pont). Az elfelejtett reggeli adagot a lehető leghamarabb, még aznap be kell venni. Másnap reggel nem szabad dupla adagot bevenni.

Azoknál a betegeknel, akik a kezdeti poszttranszplantációs szakban nem képesek szájon át gyógyszert szedni, a takrolimusz-kezelést el lehet kezdeni intravénásan (lásd a takrolimusz 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását), a megfelelő indikációban javasolt per os adag körülbelül egyötödével.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Más makrolidekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású vagy retard gyógyszerformulációinak – figyelmetlenségből, véletlenül vagy orvosi felügyelet nélkül történő – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz vezetett, mint például graftkilökődés vagy olyan más mellékhatások, amelyek lehetnek akár a túl alacsony, akár a túl magas takrolimusz-expozíció következményei. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi terápiás rend szerint; a gyógyszerformuláció vagy a terápiás rend megváltoztatása csak transzplantációban jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A Tacforius nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy a hatásosságra vonatkozó adatok korlátozottsága miatt.

Az egyéb immunszuppresszív szerekkel végzett kezeléssel szemben rezisztens felnőtt betegeknél az allograft-kilökődés kezelésével kapcsolatosan a takrolimusz retard gyógyszerformulációjával jelenleg nincsenek klinikai adatok.

A transzplantátum felnőtt szívvallograft-recipientekben történő kilökődésének profilaxisára vonatkozóan a takrolimusz retard gyógyszerformulációjával jelenleg még nincsenek klinikai adatok.

A kezdeti poszttranszplantációs szakban a következő paraméterek rendszeres ellenőrzése szükséges: vérnyomás, EKG, neurológiai státusz, látás, éhgyomri vércukorszint, elektrolitok (különösen a kálium), máj- és vesefunkciós vizsgálatok eredményei, hematológiai és véralvadási paraméterek, valamint a plazmafehérje-vizsgálatok eredményei. Amennyiben klinikailag jelentős eltérések észlelhetők, meg kell fontolni az immunszuppresszív kezelés módosítását.

Anyagok, amelyekkel kölcsönhatás léphet fel

CYP3A4-inhibitorokat és -induktorokat – a súlyos mellékhatásokat, például kilökődést vagy toxicitást okozó potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt – kizárólag transzplantációban jártas szakorvossal folytatott konzultációt követően szabad együttesen alkalmazni a takrolimusszal (lásd 4.5 pont).

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitorok együttes alkalmazása megnövelheti a takrolimusz vérszintjét, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet, többek között nephrotoxicitáshoz, neurotoxicitáshoz és QT-megnyúláshoz. Javasolt elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ritonavir, kobicisztát, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin vagy jozamicin) és a takrolimusz együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisének esetleges módosítása érdekében, az egyenes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A beteg veseműködését, EKG-ját (a QT-intervallumot is beleértve), valamint klinikai állapotát szintén szorosan monitorozni kell.

A dózis módosításáról a betegek egyéni állapota alapján kell dönteni. Már a kezelés megkezdésekor is azonnali dóziscsökkentésre lehet szükség. (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-inhibitorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint alá csökkenhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

CYP3A4-induktorok

A CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazás csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, amelynek hatására potenciálisan megnövekedhet az átültetett szerv kilökődésének a kockázata. Javasolt elkerülni a takrolimusz erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin) való együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisének esetleges módosítása érdekében, az egyenes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A graftfunkciót szintén szorosan monitorozni kell (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-induktorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint fölé emelkedhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

P-glikoprotein

Körültekintéssel kell eljárni a takrolimusz és P-glikoprotein-gátló gyógyszerek együttadásakor, mivel megemelkedhet a takrolimusz vérszintje. Szorosan monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét a teljes vérben és a beteg klinikai állapotát. Szükség lehet a takrolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

Gyógynövénykészítmények

Az interakció kockázata miatt közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó vagy egyéb gyógynövénykészítmények alkalmazását kerülni kell a takrolimusz szedése során, mert ez vagy a takrolimusz vérkoncentrációjának csökkenéséhez és a takrolimusz klinikai hatásának csökkenéséhez, vagy megnövekedett takrolimusz vérkoncentrációhoz és a takrolimusz-toxicitás kockázatához vezet (lásd 4.5 pont).

Egyéb kölcsönhatások

A ciklosporin és a takrolimusz kombinált alkalmazása kerülendő, és óvatosan kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A fokozott káliumbevitelt, illetve a káliumspóroló diuretikumok alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A takrolimusz és az ismert neurotoxicus hatású hatóanyagok bizonyos kombinációi fokozhatják ezen hatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt végzett vakcinálás kevésbé hatékony. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását.

Nephrotoxicitás

A takrolimusz alkalmazása transzplantált betegeknél a vesefunkció károsodását okozhatja. Beavatkozás nélkül a kialakult akut vesekárosodás krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A károsodott vesefunkciójú betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, mivel szükség lehet a takrolimusz dózisának csökkentésére. A nephrotoxicitás kockázata fokozódhat abban az esetben, ha a takrolimuszt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyeket korábban összefüggésbe hoztak nephrotoxicitással (lásd 4.5 pont). Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatásuk van. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a takrolimusz mélyponti vérszintjét és a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, nephrotoxicitás felmerülése esetén pedig megfontolandó a dóziscsökkentés.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Takrolimusszal kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációról számoltak be. Mivel a gastrointestinalis perforáció orvosi szempontból jelentős esemény, amely életet veszélyeztető vagy súlyos állapothoz vezethet, a gyanús panaszok vagy tünetek jelentkezésekor azonnal mérlegelni kell a megfelelő kezelések alkalmazását.

Mivel a takrolimusz vérszintje jelentősen módosulhat hasmenéses epizódok során, ezért hasmenés fennállása esetén a takrolimusz-koncentrációk soron kívüli ellenőrzése javasolt.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Az azonnali hatóanyag-leadású takrolimusszal kezelt betegeknél ritkán cardiomyopathiaként jelentett ventricularis vagy septum hypertrophiát figyeltek meg, és ez a retard takrolimus alkalmazása esetén is előfordulhat. A legtöbb eset reverzibilis volt, és olyankor fordult elő, amikor a takrolimusz mélyponti vérszintje az ajánlott maximális szintnél jóval magasabb volt. Ezen klinikai állapotok kockázatát növelő egyéb tényezők közé tartozott a már fennálló szívbetegség, kortikoszteroidok alkalmazása, hipertonia, vese- vagy májműködési zavar, fertőzések, folyadék-túlterhelés és ödéma. Ennek megfelelően a jelentős immunuszuppresszióban részesülő, magas kockázati csoportba tartozó betegeket az átültetés előtt és után (például először az átültetést követő 3., majd a 9-12. hónapban) echokardiográfiával és EKG-val ellenőrizni kell. Amennyiben eltérések alakulnának ki, a Tacforius dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni a más immunuszuppresszív szerrel folytatott kezelésre való áttérést. A takrolimusz megnyújthatja a QT-intervallumot, és *Torsades de pointes* típusú ritmuszavar kialakulását okozhatja. Óvatosság szükséges olyan betegek esetén, akiknél fennáll a QT-szakasz megnyúlásának kockázata, ideértve azokat a betegeket, akiknek az egyéni vagy családi anamnézisében QT-megnyúlás, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia és elektrolitzavarok szerepelnek. Körültekintően kell eljárni olyan betegek esetében is, akiknél veleszületett hosszú-QT-szindrómát vagy szerzett QT-szakasz-megnyúlást diagnosztizáltak, illetve fennáll ezek gyanúja, valamint olyan betegeknél, akiknél egyidejűleg olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyekről ismeretes, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot, elektrolitzavarokat okoznak, vagy fokozzák a takrolimusz-expozíciót (lásd 4.5 pont).

Lymphoproliferatív betegségek és malignitások

Takrolimusszal kezelt betegeknél Epstein–Barr-vírussal (EBV) összefüggő lymphoproliferatív betegségek kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont). Immunuszuppresszív szerekkel történő kombinációja, mint például az antilymphocita antitestek (például baziliximab, daklizumab) egyidejű adása fokozza az EBV-vel összefüggő lymphoproliferatív betegségek kockázatát. EBV viráliskapszid-antigénre (VCA) negatív betegek esetében lymphoproliferatív betegségek kialakulásának fokozott kockázatáról számoltak be. Ezért ebben a betegcsoportban EBV-VCA szerológiai vizsgálat szükséges a Tacforius-kezelés megkezdése előtt. A kezelés ideje alatt EBV-PCR-rel végzett gondos monitorozás ajánlott. Az EBV-PCR-pozitivitás hónapokig fennmaradhat, és önmagában nem jelzi lymphoproliferatív betegség vagy lymphoma kialakulását.

Ugyanúgy, mint más potens immunuszuppresszív vegyületek esetében, a szekunder rákos megbetegedések kockázata nem ismert (lásd 4.8 pont).

Más immunuszuppresszív szerekhez hasonlóan a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális kockázata miatt a napfényel és UV-fénnyel történő expozíciót megfelelő védőruházat viselésével és magas fényvédő faktorú krém használatával csökkenteni kell.

Fertőző betegségek, az opportunist fertőzéseket is beleértve

Az immunuszuppresszánsokkal (köztük takrolimusszal) kezelt betegeknél nagyobb a fertőzések – beleértve az opportunist (bakteriális, gombás, vírusos, illetve protozoon) fertőzéseket – kockázata, például citomegalovírus- (CMV) fertőzés, a BK-vírus-fertőzéshez társuló nephropathia és JC-vírus-fertőzéshez társuló progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML). A betegek fokozottan ki vannak téve a vírusos hepatitis fertőzések (például, hepatitis B és C reaktiváció vagy de novo fertőzés, illetve az akár krónikussá váló hepatitis E) kockázatának is. E fertőzések előfordulása gyakran a magas immunoszuppresszív összterheléssel áll kapcsolatban, és súlyos, illetve halálos állapotok kialakulásához vezethet beleértve a graftkilökődést, amire az orvosnak gondolnia kell a romló máj- vagy vesefunkciójú vagy neurológiai tüneteket mutató, immunuszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során. A megelőzést és a kezelést a megfelelő klinikai irányelvekkel összhangban kell végezni.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Takrolimusszal kezelt betegek esetében posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) kialakulását jelentették. Amennyiben takrolimusszal kezelt betegnél a PRES tünetei jelentkeznek, mint

például fejfájás, megváltozott mentális állapot, görcsrohamok és látászavar, akkor radiológiai vizsgálatot (például MRI-t) kell végezni. Ha PRES-t diagnosztizálnak, a vérnyomás és a görcsrohamok megfelelő kezelése és a szisztémásan adott takrolimus azonnali leállítása javasolt. Megfelelő kezelés után a legtöbb beteg teljesen felépül.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

A takrolimusszal kezelt betegeknél szembetegségeket jelentettek, amelyek olykor látásvesztéssel progressióra fordultak. Néhány esetben alternatív immunszuppresszióra történő váltáskor ennek megszűnéséről számoltak be. A betegeknél javasolni kell, hogy jelezzék a látásélességben, színlátásban bekövetkező változásokat, a homályos látást vagy a látótérkiesést, és ilyen esetekben szemészeti beutalás és azonnali kivizsgálás javasolt.

Thromboticus microangiopathia (TMA) (beleértve a haemolyticus uraemiás szindrómát (HUS) és a thromboticus thrombocytopeniás purpurát (TTP))

A TMA lehetséges diagnózisát (beleértve thromboticus thrombocytopeniás purpurát [TTP] és a haemolyticus uraemiás szindrómát [HUS]) – amely esetenként veseelégtelenséghez vagy halálhoz vezethet – figyelembe kell venni azoknál a betegeknél, akiknél haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, fáradtság, fluktuáló neurológiai státusz, vesekárosodás és láz tüneteit mutatja. A TMA diagnózisa esetén azonnali kezelésre van szükség és a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a takrolimus-kezelés leállítását.

A takrolimus és az mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátlók együttes alkalmazása megnövelheti a thromboticus microangiopathia (beleértve a haemolyticus uraemiás szindrómát és a thromboticus thrombocytopeniás purpurát) kockázatát.

Tiszta vörösvértest-aplasia

Takrolimusszal kezelt betegeknél tiszta vörösvértest-aplasia (pure red cell aplasia, PRCA) eseteket jelentettek. Minden beteg beszámolt PRCA rizikófaktorokról, mint például parvovírus B19-fertőzés, alapbetegség vagy PRCA-val járó egyidejű gyógyszeres kezelés.

Különleges betegcsoportok

Korlátozott a tapasztalat a nem kaukázusi betegek és a fokozott immunológiai kockázatú (például retranszplantáció, panel reaktív antitestek [PRA] jelenléte) betegek esetében.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagok csökkentése szükséges lehet (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

- *Laktóz*
Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.
- *Ponceau 4R*
Ez allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatások

A szisztémásan hasznosuló takrolimust a hepaticus CYP3A4 metabolizálja. Van bizonyíték a CYP3A4 által a bélben zajló gastrointestinalis metabolizmusra is. Olyan gyógyszerek vagy gyógynövénykészítmények egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimus metabolizmusát, és ezzel növelheti vagy csökkentheti a

takrolimusz vérszintjét. Ehhez hasonlóan az ilyen termékek vagy gyógynövénykészítmények leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusának sebességére, ezáltal pedig a takrolimusz vérszintjére.

A farmakokinetikai vizsgálatok arra az eredményre jutottak, hogy a CYP3A4-inhibitorokkal együtt alkalmazott takrolimusz vérszintjének növekedését főként a takrolimusz gastrointestinalis metabolizmusának gátlása miatt megnövekedett orális biohasznosulás okozza. A hepaticus clearance-re gyakorolt hatása kevésbé hangsúlyos.

A takrolimusz vérszintjét, a grafftunkciót, a QT-megnyúlást (EKG-val), a vesefunkciót és más mellékhatásokat, ideértve például a neurotoxicitást, különösen ajánlatos szorosan ellenőrizni egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, ha egyidejűleg olyan hatóanyagok kerülnek alkalmazásra, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmusát. A hasonló takrolimusz-expozíció fenntartásához szükséges lehet a takrolimusz dózisának módosítása, vagy a takrolimusz adásának megszakítása (lásd 4.2 és 4.4 pont). A betegeket abban az esetben is szorosan monitorozni kell, amikor a takrolimuszt több olyan gyógyszerrel alkalmazzák együtt, amelyek hatással vannak a CYP3A4-re, emiatt pedig növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimusz-expozíciót.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítményeket az alábbi táblázatban soroljuk fel. A példaként felsorolt gyógyszerek közötti kölcsönhatások listája nem teljes körű, ezért a takrolimusszal együttesen alkalmazott minden gyógyszernél el kell olvasni az alkalmazási előírást, és meg kell ismerni a metabolikus és az interakciós útvonalakat, a potenciális kockázatokat és az együttes alkalmazás során szükséges speciális eljárásokat.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítmények

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Grépfrút vagy grépfrútlé	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) (lásd 4.4 pont).	Kerülje a grépfrút, illetve a grépfrútlé fogyasztását
Ciklosporin	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben. Emellett szinergista/additív nephrotoxicus hatás is felléphet.	A ciklosporin és a takrolimusz párhuzamos alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont).
Köztudottan nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatású gyógyszerek: aminoglikozidok, girázinhibitorok, vankomicin, szulfametoxazol + trimetoprim, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofén, cidofovir, foszkarnet	Növelheti a takrolimusz nephrotoxicus vagy neurotoxikus hatásait.	Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatást váltanak ki. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, szükség esetén pedig megfontolandó a takrolimusz dózisának csökkentése.

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<p>Erős CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakinavir), HCV-proteáz-gátlók (pl. telaprevir, boceprevir és az ombitaszvir és a paritaprevir ritonavirral alkalmazott kombinációja daszabuvirral vagy a nélkül történő alkalmazás esetén), nefazodon, a farmakokinetikai hatásfokozó kobicisztát és a kinázinhibitor idelalisib és ceritinib</p> <p>Erőteljes kölcsönhatásokat figyeltek meg továbbá az eritromicin makrolid antibiotikummal</p>	<p>Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. nephrotoxicitás, neurotoxicitás, QT-megnyúlás), amely szoros monitorozást igényel (lásd 4.4 pont).</p> <p>Az együttes alkalmazás 1–3. napjában a takrolimusz gyors és éles emelkedésére kerülhet sor a takrolimusz dózisának azonnali csökkentése ellenére. A takrolimusz teljes expozíciója több mint 5-szörösére növekedhet.</p> <p>Ritonavirral való együttes alkalmazás esetén a takrolimusz expozíciója akár több mint 50-szeresére is növekedhet. Szinte minden beteg esetén szükség van a takrolimusz dózisának a csökkentésére, esetenként pedig a takrolimusz alkalmazásának ideiglenes megszakítására is szükség lehet. Az együttes alkalmazás befejezését követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt hatás több napig megmaradhat.</p>	<p>Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben az erős CYP3A4-inhibitorral való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazásának az első napján fontolja meg a takrolimusz aznapi dózisának az elhagyását. A következő nap indítsa újra a takrolimusz adását csökkentett dózisban, a takrolimusz vérkoncentrációja alapján. A takrolimusz dózisának, illetve az alkalmazás gyakoriságának a módosításáról minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd (az első néhány naptól kezdve) folyamatosan monitorozni kell, a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-inhibitor alkalmazásának a befejezése után a takrolimusz megfelelő dózisát és alkalmazási gyakoriságát a takrolimusz vérbeli koncentrációja alapján kell meghatározni. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.</p>
<p>Közepes–gyenge CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl. azitromicin), kalciumcsatorna-blokkolók (pl. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilösztadiol, lanzoprazol, omeprazol, a hepatitis C-vírus</p>	<p>Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) (lásd 4.4 pont). A takrolimusz szintjének gyors emelkedése következhet be.</p>	<p>Az együttes alkalmazás első néhány napjától kezdve rendszeresen monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben. Szükség esetén csökkentse a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont). A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.</p>

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
<p>elleni antivirális gyógyszerek: elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentasvir, a CMV elleni letermovir, és a tirozin-kináz-inhibitorok: nilotinib, krizotinib, imatinib, valamint a <i>Schisandra sphenanthera</i> kivonatát tartalmazó (kínai) gyógynövénykészítmények</p>		
<p><i>In vitro</i> vizsgálatban a következő anyagok bizonyultak a takrolimusz-metabolizmus potenciális inhibitorainak: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztodén, lidokain, mefenitoin, midazolám, nilvadipin, noretiszteron, kinidin, tamoxifen</p>	<p>Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) (lásd 4.4 pont).</p>	<p>Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont). A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.</p>
<p>Erős CYP3A4-induktorok: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotán vagy közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilöködés kockázatát (lásd 4.4 pont). Az együttes alkalmazást követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt maximális hatás 1–2 héten belül alakul ki. A hatás a kezelés befejezését követően 1–2 hétig maradhat meg.</p>	<p>Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben elkerülhetetlen, a takrolimusz dózisának a növelésére lehet szükség. A takrolimusz dózismódosításairól minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd rendszeresen (az első néhány naptól kezdve) monitorozni kell, a CYP3A4-induktor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-induktor alkalmazásának a befejezése után szükség lehet a takrolimusz dózisának fokozatos módosítására. A graftfunkció szorosan monitorozandó.</p>
<p>Közepes CYP3A4-induktorok: metamizol, fenobarbitál, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; gyenge CYP3A4-induktorok: flukloxacillin</p>	<p>Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilöködés kockázatát (lásd 4.4 pont).</p>	<p>Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont). A graftfunkció szorosan monitorozandó.</p>

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Kaszpofungin	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát. A kölcsönhatás hatásmechanizmusa nem alátámasztott.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont). A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Kannabidiol (P-gp-inhibitor)	A takrolimusz és a kannabidiol együttes alkalmazása során a takrolimusz vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Ez az intestinalis P-glikoprotein gátlásának tulajdonítható, ami a takrolimusz biohasznosulásának fokozódásához vezet.	A takrolimuszt és a kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni, szorosan monitorozva a mellékhatásokat. Monitorozza a takrolimusz teljes vérben mért mélyponti koncentrációját, és szükség esetén módosítsa a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 és 4.4 pont).
A plazmafehérjék iránt ismert nagy affinitással rendelkező hatóanyagok, például: nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, szájon át szedhető véralvadásgátlók, szájon át szedhető antidiabetikumok	A takrolimusz rendkívüli mértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az olyan anyagok esetén, amelyek köztudottan jól kötődnek a plazmafehérjékhez, a potenciális kölcsönhatásokat is szem előtt kell tartani.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont).
Prokinetikus szerek: metoklopramid, cimetidin és magnézium-alumínium-hidroxid	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont). A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
A kortikoszteroidok fenntartó dózisa	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát [lásd 4.4 pont].	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 pont). A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Nagy dózisú prednizonon vagy metilprednizonon	Az akut kilökődésre való alkalmazása esetén hatással lehet a takrolimusz vérszintjére (növeli vagy csökkenti).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát.

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Közvetlen hatású vírusellenes szerrel (DAA) végzett kezelés	A hepatitis vírus clearance-szel összefüggő DAA-kezelés során a májfunkció megváltozása hatással lehet a takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságaira. A takrolimusz vérszintje csökkenhet. Egyes DAA-készítmények CYP3A4-inhibíciós potenciálja megszüntetheti ezt a hatást vagy a takrolimusz vérszintjének a növekedéséhez is vezethet.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát, ezzel biztosítva a folyamatos hatékonyságot és biztonságosságot.

A takrolimusz és az mTOR-gátlók együttes alkalmazása megnövelheti a thromboticus microangiopathia (beleértve a haemolyticus uraemiás szindrómát és a thromboticus thrombocytopeniás purpurát) kockázatát. (lásd 4.4 pont).

Kerülni kell a jelentős káliumbevitt vagy a káliummegtakarító diuretikumok (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton) alkalmazását, mivel a takrolimusz-kezelés összefüggésbe hozható hyperkalaemia kialakulásával, vagy fokozhatja a már fennálló hyperkalaemiát (lásd 4.4 pont). Körültekintéssel kell eljárni, ha a takrolimuszt más, a szérumban káliumszintjét növelő szerekkel, például trimetoprimmal és kotrimoxazollal (trimetoprim/szulfametoxazol) adják együtt, mivel a trimetoprimről ismert, hogy káliummegtakarító diuretikumként hat, mint az amilorid. A szérumban kálium-szint szoros monitorozása javasolt.

A takrolimusz hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A takrolimusz ismert CYP3A4-inhibitor; ezért a takrolimusz olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyekről ismert, hogy azokat a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezen gyógyszerek metabolizmusát. Takrolimusz egyidejű alkalmazásakor a ciklosporin felezési ideje megnő. Emellett szinergista/additív nephrotoxicus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz kombinált alkalmazása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.

Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroidalapú fogamzásgátlók clearance-ét, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, különös gonddal kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor. A takrolimusz és a sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a sztatinok farmakokinetikája a takrolimusszal való együttes alkalmazásakor nagyrészt változatlan.

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a takrolimusz potenciálisan csökkenti a pentobarbitál és az antipirin clearance-ét, és megnöveli ezek felezési idejét.

Mikofenolsav. Kombinációs terápiában ciklosporinnal – ami befolyásolja a mikofenolsav enterohepaticus körforgását – takrolimuszra történő váltás során, ami nem rendelkezik ilyen hatással, elővigyázatosság szükséges, mivel a mikofenolsav-expozíció változhat. Azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolják a mikofenolsav enterohepaticus körforgását, potenciálisan csökkentik a mikofenolsav plazmaszintjét és hatásosságát. A mikofenolsav terápiás szintjének ellenőrzése indokolt lehet ciklosporinnal takrolimuszra, vagy fordítva történő váltáskor.

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt végzett vakcinálás kevésbé hatékony. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán adatok azt mutatják, hogy a takrolimusz átjut a placentán. A transzplantált betegekre vonatkozó viszonylag alacsony számú adat alapján nem bizonyított, hogy más immunosuppresszív gyógyszerekhez képest a takrolimusz-kezelés során a terhesség lefolyására és kimenetelére nézve fokozott lenne a mellékhatások kockázata. Ugyanakkor spontán abortusz eseteit jelentették. A mai napig nincs egyéb releváns epidemiológiai adat.

Ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az ismert előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot, akkor terhes nők esetén megfontolható a takrolimusz-kezelés. *In utero* expozíció esetén a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) mellékhatásai miatt az újszülött monitorozása javasolt. Fennáll a koraszülés (<37 hét) (123 szülésből 66 esetben fordult elő, azaz 53,7%-ban, azonban az adatok azt mutatták, hogy az újszülöttek többségének – a gesztációs korukhoz képest – normális születési súlyuk volt), valamint az újszülöttben kialakuló hyperkalaemia kockázata (111 újszülött közül 8-nál fordult elő, azaz 7,2%-ban), ami azonban magától rendeződik. Patkányokban és nyulakban a takrolimusz embryofoetalis toxicitást az anyára toxikus dózisban okoz (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatások nem zárhatók ki, a Tacforius-kezelésben részesülő nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A takrolimusznak a férfi termékenységre gyakorolt negatív hatását figyelték meg patkányokon, ami a hímivarsejtek csökkent számában és motilitásában mutatkozott meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A takrolimusz látási és idegrendszeri zavarokat okozhat. Ez a hatás fokozódhat, ha a takrolimuszt alkohollal együtt alkalmazzák.

A takrolimusznak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alapbetegség és az egyszerre alkalmazott többféle gyógyszer miatt gyakran nehéz megítélni az immunosuppresszív szerek mellékhatásprofilját.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek több mint 10%-ánál fordulnak elő) a tremor, a vesekárosodás, a hyperglykaemiás állapotok, a diabetes mellitus, a hyperkalaemia, a fertőzések, a hypertonia és az insomnia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Amint az más potens immunosuppresszív szerek esetében is ismert, a takrolimuszt szedő betegeknél gyakran megnő a fertőzések (vírusos, bakteriális, gombás, protozoon-) veszélye. A már meglévő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind általános, mind helyi fertőzések előfordulhatnak. CMV-fertőzés, BK-vírus-fertőzéshez társul nephropathia, valamint JC-vírus-fertőzéshez társuló progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) eseteit jelentették immunosuppresszánsokkal (köztük takrolimusz retard kapszulával) kezelt betegeknél.

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat)

Az immunosuppresszív kezelés alatt álló betegeknél megnő a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata. A takrolimusz-kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú és rosszindulatú daganatokat, köztük EBV-vel összefüggő lymphoproliferatív kórképeket és malignus bőrelváltozásokat is.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

gyakori: anémia, thrombocytopenia, leukopenia, kóros vörösvértest-paraméterek, leukocytosis
nem gyakori: coagulopathiák, pancytopenia, neutropenia, kóros vérzési és véralvadási laborértékek, thromboticus microangiopathia
ritka: thromboticus thrombocytopeniás purpura, hypoprothrombinaemia
nem ismert: tiszta vörösvértest-aplasia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, lázas neutropenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A takrolimuszt kapó betegeknél allergiás és anaphylactoid reakciókat figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Endokrin betegségek és tünetek

ritka: hirsutismus

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

nagyon gyakori: diabetes mellitus, hyperglykaemiás állapotok, hyperkalaemia
gyakori: metabolikus acidózisok, egyéb elektrolitzavarok, hyponatraemia, folyadéktúlterhelés, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, étvágycsökkenés, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia
nem gyakori: dehydratio, hypoglykaemia, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia

Pszichiátriai kórképek

nagyon gyakori: álmatlanság
gyakori: zavartság és dezorientáció, depresszió, szorongásos tünetek, hallucináció, mentális zavarok, depressziós hangulat, kedélybetegségek és hangulatzavarok, rémálom
nem gyakori: pszichotikus kórképek

Idegrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori: fejfájás, tremor
gyakori: idegrendszeri zavarok, görcsrohamok, tudatzavarok, perifériás neuropathiák, szédülés, paraesthesiák és dysaesthesiák, írászavar
nem gyakori: encephalopathia, központi idegrendszeri vérzések és cerebrovascularis történések, kóma, beszéd- és nyelvértési zavarok, paralysis és paresis, amnézia
ritka: tónusfokozódás
nagyon ritka: myasthenia
nem ismert: posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Szembetegségek és szemészeti tünetek

gyakori: szembetegségek, homályos látás, fotofóbia
nem gyakori: szürkehályog
ritka: vakság

nem ismert: opticus neuropathia

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

gyakori: fülzúgás
nem gyakori: hypacusis
ritka: neuroszenzoros süketség
nagyon ritka: halláscsökkenés

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

gyakori: ischaemiás koszorúér-betegség, tachycardia
nem gyakori: szívelégtelenség, kamrai arrythmiák és szívleállás, supraventricularis arrythmiák, cardiomyopathiák, kamrai hypertrophia, palpitiók
ritka: pericardialis folyadékgyülem
nagyon ritka: *Torsades de pointes*

Érbetegségek és tünetek

nagyon gyakori: hypertonia
gyakori: thromboemboliás és ischaemiás események, vascularis eredetű hypotoniás zavarok, vérzés, perifériás érbetegségek
nem gyakori: végtagi mélyvénás thrombosis, sokk, infarktus

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

gyakori: tüdőparenchyma-betegségek, dyspnoe, pleuralis folyadékgyülem, köhögés, pharyngitis, orrfolyás és -gyulladás
nem gyakori: légzési elégtelenség, légúti betegségek, asztma
ritka: akut légzési distressz szindróma

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori: hasmenés, hányinger
gyakori: gastrointestinalis panaszok és tünetek, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalmak, gastrointestinalis gyulladós állapotok, gastrointestinalis vérzések, gastrointestinalis kifeléyesedés és perforáció, ascites, stomatitis és kifeléyesedés, székrekedés, dyspepsiás panaszok és tünetek, bélgázosodás, felfúvódás és felpuffadás, laza széklet
nem gyakori: akut és krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, ileus paralyticus, gastrooesophagealis reflux betegség, gátolt gyomorürülés
ritka: hasnyálmirigy-pseudocysta, subileus

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

gyakori: epevezeték-rendellenességek, hepatocellularis károsodás és hepatitis, cholestasis és sárgaság
ritka: venoocclusiv májbetegség, arteria hepatica thrombosisa
nagyon ritka: májelégtelenség

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

gyakori: bőrkiütés, pruritus, alopecia, akne, fokozott izzadás
nem gyakori: dermatitis, fényérzékenység
ritka: toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma)
nagyon ritka: Stevens–Johnson-szindróma

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

gyakori: ízületi fájdalom, hátfájás, izomspazmusok, végtagfájdalom
nem gyakori: ízületi betegségek
ritka: csökkent mobilitás

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

nagyon gyakori: vesekárosodás

gyakori:	veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, toxikus nephropathia, renalis tubularis necrosis, vizeletürítési zavarok, oliguria, hólyag- és urethralis tünetek
nem gyakori:	haemolyticus uraemiás szindróma, anuria
nagyon ritka:	nephropathia, haemorrhagiás cystitis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

nem gyakori:	dysmenorrhoea és uterusvérzés
--------------	-------------------------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

gyakori:	lázás kórképek, fájdalom és diszkomfortérzés, gyengeséggel járó állapotok, ödéma, a testhőmérséklet-percepció zavara
nem gyakori:	influenzaszerű betegség, idegesség, nyugtalanság, többszervi elégtelenség, mellkasi nyomásérzés, hőmérséklet-intolerancia
ritka:	elesés, fekély, mellkasi szorítás, szomjúság
nagyon ritka:	a zsírszövet megszaporodása

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

nagyon gyakori:	májfunkciós vizsgálatok kóros eltérései
gyakori:	a vér alkalikus-foszfátáz-szintjének emelkedése, testtömeg-növekedés
nem gyakori:	amilázszint-emelkedés, kóros EKG-lelet, kóros szívfrekvencia és pulzusszám, testtömegcsökkenés, a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
nagyon ritka:	kóros echokardiogram, QT-megnyúlás az elektrokardiogramon

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

gyakori:	primer graftdiszfunkció
----------	-------------------------

Gyógyszeralkalmazási hibákat, beleértve a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású vagy retard gyógyszerformulációinak – figyelmetlenségből, véletlenül vagy orvosi felügyelet nélkül történő – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Számos ezzel kapcsolatos szervkilökődési esetet jelentettek (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság).

Kiemelt mellékhatások leírása

Kalcineurin inhibitor indukálta fájdalom szindróma (CIPS = Calcineurin Inhibitor Induced Pain Syndrome) részeként több esetben számoltak be végtagfájdalomról. Ez a tünet tipikusan kétoldali és szimmetrikus, súlyos, felszálló fájdalomként jelenik meg az alsó végtagokban és feltehetően összefüggésbe hozható a terápiás érték feletti takrolimusz szintekkel. A tünetegyüttes a takrolimusz dózis csökkentésére reagálhat. Egyes esetekben más immunszuppresszióra történő váltásra volt szükség.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A takrolimusszal kapcsolatban több esetben beszámoltak véletlenszerű túlادagolásról, melynek tünetei a következők voltak: tremor, fejfájás, hányinger és hányás, fertőzések, urticaria, letargia és emelkedett vér karbamidnitrogén-szint, szérum kreatininszint és alanin-aminotranszferáz-aktivitás.

A takrolimusz-terápiának nincs specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén általános szupportív és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A nagy molekulatömeg, a rossz vízdékonyság és az igen erős vörösvértest- és plazmaprotein-kötődés miatt a takrolimusz feltehetőleg nem dializálható. Egyes betegeknel, akiknek a plazmakoncentrációja igen magas volt, a hemofiltráció vagy -diafiltráció hatékonyan csökkentette a toxikus koncentrációkat. Per os intoxikáció esetén gyomormosás és/vagy adszorbensek (mint például aktív szén) használata hatásos lehet, ha röviddel a bevétel után alkalmazzák.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, kalcineurin-inhibitorok, ATC kód: L04AD02

Hatásmechanizmus

Úgy tűnik, molekuláris szinten a takrolimusz úgy fejt ki hatását, hogy kötődik a citoszolban található FKBP12 nevű fehérjéhez, és ez felelős a vegyület intracelluláris felhalmozódásáért. Az FKBP12-takrolimusz komplex specifikusan és kompetitíven kötődik a kalcineurinhoz, és gátolja azt. Ez a T-sejtekben a kalciumfüggő jelátviteli utak gátlását eredményezi, megakadályozva így egyes meghatározott citokingének átírását.

A takrolimusz rendkívül hatékony immunszuppresszív hatású készítmény, amely kísérletesen mind *in vitro*, mind *in vivo* hatásosnak bizonyult.

A takrolimusz elsősorban a graftkilökődésért leginkább felelős cytotoxicus lymphocyták képződését gátolja. A takrolimusz elnyomja a T-sejt-aktivációt és a helper T-sejtektől függő B-sejt-proliferációt, valamint a limfokinek (mint például interleukin-2, -3 és γ -interferon) képződését és az interleukin-2-receptor expresszióját.

A napi egyszeri adagolású takrolimusz retard kapszulával végzett klinikai vizsgálatokból származó eredmények

Májtranszplantáció

A takrolimusz retard kapszula és a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula hatásossága és biztonságossága 471 *de novo* májtranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő kortikoszteroidokkal kombinálva. A biopsziával igazolt akut kilökődés eseményrátája a transzplantációt követő első 24 héten belül 32,6% volt a takrolimusz retard kapszulával kezelt csoportban (n = 237), és 29,3% volt a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulával kezelt csoportban (n = 234). A kezelések közötti különbség (takrolimusz retard kapszula – takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula) 3,3% volt (95%-os konfidenciaintervallum [-5,7%, 12,3%]). A betegek 12 hónapos túlélési aránya a takrolimusz retard kapszula esetében 89,2% és a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula esetében 90,8% volt. A takrolimusz retard kapszula karon 25 beteg (14 nő, 11 férfi), a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula karon pedig 24 beteg halt meg (5 nő, 19 férfi). A 12 hónapos grafttúlélés 85,3% volt a takrolimusz retard kapszula és 85,6% a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula esetében.

Vesetranszplantáció

A takrolimusz retard kapszula és a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula hatásossága és biztonságossága 667 *de novo* vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mindkettő mikofenolát-mofetillel (MMF) és kortikoszteroidokkal kombinálva. A biopsziával igazolt akut kilökődés eseményrátája a transzplantációt követő első 24 héten belül 18,6% volt a takrolimusz retard kapszulával kezelt csoportban (n = 331), és 14,9% volt a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulával kezelt csoportban (n = 336). A kezelések közötti különbség (takrolimusz retard kapszula – takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula) 3,8% volt (95%-os konfidenciaintervallum [-2,1%, 9,6%]). A betegek 12 hónapos túlélési aránya a takrolimusz retard kapszula esetében 96,9% és a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula esetében 97,5% volt. A takrolimusz retard kapszula

karon 10 beteg (3 nő, 7 férfi), a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula karon pedig 8 beteg halt meg (3 nő, 5 férfi). A 12 hónapos grafttúlélés 91,5% volt a takrolimusz retard kapszula és 92,8% a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula esetében.

A takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula, a ciklosporin és a takrolimusz retard kapszula hatásossága és biztonságossága 638 *de novo* vesetranszplantált betegen került összehasonlításra, mindegyik baziliximab antitest-indukcióval, MMF-fel és kortikoszteroidokkal kombinálva. A 12 hónapos kezelés alatt a hatásosság elmaradása (definíció szerint ezek a halál, a graftvesztés, a biopsziával igazolt akut kilökődés vagy a követésből való kimaradás) 14% volt a takrolimusz retard kapszulával kezelt csoportban (n = 214), 15,1% volt a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulával kezelt csoportban (n = 212), és 17% volt a ciklosporin-csoportban (n = 212). A kezelések közötti különbség -3,0% volt (takrolimusz retard kapszula – ciklosporin) (95,2%-os konfidenciaintervallum [-9,9%, 4,0%]) a takrolimusz retard kapszula vs. ciklosporin esetén, és -1,9% volt (takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula – ciklosporin) (95,2%-os konfidenciaintervallum [-8,9%, 5,2%]) a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula vs. ciklosporin esetén. A betegek 12 hónapos túlélési aránya 98,6% volt a takrolimusz retard kapszula, 95,7% a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula és 97,6% a ciklosporin esetében. A takrolimusz retard kapszula karon 3 beteg (mind férfi), a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula karon 10 beteg (3 nő, 7 férfi) és a ciklosporin-karon 6 beteg halt meg (3 nő, 3 férfi). A 12 hónapos grafttúlélés 96,7% volt a takrolimusz retard kapszula, 92,9% a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula és 95,7% a ciklosporin esetében.

A napi kétszer adott takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula klinikai hatásossága és biztonságossága primer szervtranszplantációban

A prospektív, publikált vizsgálatokban a per os adagolt takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulát körülbelül 175 tüdő-, 475 hasnyálmirigy- és 630 béltranszplantáción átesett betegen vizsgálták primer immunszuppresszánsként. Összességében ezekben a publikált vizsgálatokban a per os adagolt takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula biztonságossági profilja hasonlóan bizonyult ahhoz, amit az olyan nagy vizsgálatokban írtak le, amelyekben a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulát primer kezelésként alkalmazták máj-, vese- és szívtranszplantációban. A legnagyobb vizsgálatok hatásossági eredményei az alábbiakban kerülnek összefoglalásra.

Tüdőtranszplantáció

Egy friss, a per os takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulát vizsgáló multicentrikus vizsgálat előzetes elemzése 110 beteg eredményeit értékelte. A betegek 1:1 arányban randomizálva kaptak takrolimuszt vagy ciklosporint. A takrolimuszt folyamatos intravénás infúzió formájában kezdték napi 0,01–0,03 mg/ttkg dózisban, majd per os napi 0,05–0,3 mg/ttkg dózisban adták. A transzplantáció utáni első éven belül a takrolimusznál az akut kilökődési epizódok ciklosporinhoz viszonyított kisebb előfordulási gyakoriságáról (11,5% vs. 22,6%) és a krónikus kilökődésnek, a bronchiolitis obliterans szindrómának az alacsonyabb előfordulási gyakoriságáról (2,86% vs. 8,57%) számoltak be. A betegek egyéves túlélési aránya 80,8% volt a takrolimusz- és 83% a ciklosporin-csoportban.

Egy másik randomizált vizsgálatban 66 beteg kapott takrolimuszt, és 67 beteg kapott ciklosporint. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzióval indult napi 0,025 mg/ttkg dózisban, a per os takrolimuszt napi 0,15 mg/ttkg dózisban adták, majd azt követően a dózist úgy állították be, hogy elérjék a 10-20 ng/ml mélyponti szintet. A betegek egyéves túlélési aránya 83% volt a takrolimusz- és 71% a ciklosporin-csoportban; a kétéves túlélési arány 76%, illetve 66% volt. A 100 betegnapra számított akut kilökődési epizódok száma numerikusan kisebb volt a takrolimusz- (0,85 epizód), mint a ciklosporin-csoportban (1,09 epizód). A takrolimusz-csoportban a betegek 21,7%-ában alakult ki bronchiolitis obliterans, míg a ciklosporin-csoportban levő betegeknél ez az arány 38,0% volt (p=0,025). Szignifikánsan több ciklosporinnal kezelt betegnek kellett takrolimuszra váltani (n=13), mint ahány takrolimusszal kezelt betegnek kellett ciklosporinra váltani (n=2) (p=0,02) (Keenan et al., Ann. Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Egy további, kétcentrumos vizsgálatban 26 beteget randomizáltak a takrolimusz-, míg 24 beteget a ciklosporin-csoportba. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzió formájában indult napi 0,05 mg/ttkg dózisban, a takrolimuszt per os napi 0,1–0,3 mg/ttkg dózisban adták, majd a dózist úgy állították be, hogy elérjék a 12-15 ng/ml mélyponti szintet. A takrolimusz-csoportban az egyéves túlélési arány 73,1% volt, a ciklosporin-csoportban 79,2%. Az akut kilökődéstől való mentesség nagyobb volt a takrolimusz-csoportban hat hónappal (57,7% vs. 45,8%) és egy évvel a tüdőtranszplantáció után (50% vs. 33,3%).

A három vizsgálat hasonló túlélési arányokat mutatott. Az akut kilökődések száma mindhárom vizsgálatban numerikusan kisebb volt takrolimusz esetében, és az egyik vizsgálatban a bronchiolitis obliterans szindróma szignifikánsan kisebb előfordulási gyakoriságát írták le takrolimusz alkalmazása mellett.

Hasnyálmirigy-transzplantáció

Egy, a per os adott takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulát értékelő multicentrikus vizsgálatban 205, szimultán hasnyálmirigy- és vesetranszplantáción átesett beteget randomizáltak takrolimusz- (n=103) vagy ciklosporin- (n=102) csoportba. A takrolimusz protokoll szerinti kezdő per os dózisa napi 0,2 mg/ttkg volt, majd a dózist úgy állították be, hogy az 5. napra megcélazzák a 8-15 ng/ml-es mélyponti szintet, majd a 6. hónap után az 5-10 ng/ml-es mélyponti szintet. A hasnyálmirigy-túlélés az első év végére szignifikánsan jobb volt a takrolimusszal: 91,3%, a ciklosporin esetében észlelt 74,5%-kal szemben ($p < 0,0005$), míg a vesegraft túlélése mindkét csoportban hasonló volt. A vizsgálat során 34 betegnél váltottak a ciklosporin-kezelésről takrolimuszra, míg csak 6 takrolimuszt szedő betegnek kellett alternatív terápiára váltani.

Béltranszplantáció

A per os takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulára vonatkozó, egyetlen centrumból származó publikált klinikai tapasztalatok béltranszplantáció primer kezelése során azt mutatták, hogy a 155, takrolimuszt és prednizont kapó beteg (65 csak belel kapott, 75 belel és májat, 25 pedig több zsigeri szervet) biztosítástatisztikai túlélése 75% volt 1 év, 54% volt 5 év, és 42% volt 10 év elteltével. A kezdeti években a takrolimusz kezdő per os dózisa napi 0,3 mg/ttkg volt. Az eltelt 11 év alatt a növekvő tapasztalatokkal folyamatosan együtt javultak az eredmények. A többrétű fejlődés, azaz például az Epstein–Barr-vírus- (EBV-) és a CMV-fertőzések korai kimutatását szolgáló technikák, a csontvelő-augmentáció, az interleukin-2-antagonista daklizumab kiegészítő alkalmazása, az alacsonyabb kezdeti takrolimusz-dózisok mellett a 10-15 ng/ml mélyponti szint megcélzása, és legújabban az allograft-besugárzás ebben az indikációban egyaránt hozzájárult a javuló eredményekhez.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben a takrolimuszról kimutatták, hogy a tápcsatorna teljes hosszában képes felszívódni. Az alkalmazott takrolimusz rendszerint gyorsan felszívódik. A Tacforius a takrolimusz egy retard gyógyszerformulációja, ami nyújtott orális felszívódási profilt biztosít, melynek a maximális vérkoncentráció (C_{max}) eléréséig tartó átlagos ideje (t_{max}) 2 óra.

A felszívódás változó, és a takrolimusz (azonnali hatóanyag-leadású kapszula gyógyszerformuláció) átlagos orális biohasznosulása a 20-25%-os tartományba esik (felnőtt betegek egyedi értékei a 6-43%-os tartományban vannak). A takrolimusz retard kapszula orális biohasznosulása csökkent, ha étkezést követően került alkalmazásra. A takrolimusz retard kapszula abszorpciójának sebessége és mértéke egyaránt csökkent, ha étellel együtt adták be.

Az epeürítés nem befolyásolja a takrolimusz felszívódását, így a Tacforius-kezelés orális formában kezdhető el.

Dinamikus egyensúlyi állapotban erős a korreláció a takrolimusz retard kapszula AUC- és a teljes vér mélyponti szintje között. A teljes vér mélyponti szintjének ellenőrzése ezért jó becslést ad a szisztémás expozícióra.

Eloszlás

Emberen a takrolimusz intravénás adását követő, szervezeten belüli sorsát kétfázisosként lehet leírni. A szisztémás keringésben a takrolimusz erősen kötődik az erythrocytákhoz, a teljes vér/plazma koncentrációk megoszlási aránya kb. 20:1. A plazmában a takrolimusz igen erősen kötődik a plazmafehérjékhez (>98,8%), főleg a szérumalbuminhoz és az α 1 savas glikoproteinhez. A takrolimusz jelentős mértékben eloszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított eloszlási térfogata (egészséges alanyokban) steady-state állapotban mintegy 1300 l. Az ennek megfelelő adat a teljes vérben 47,6 l.

Metabolizmus

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) és a citokróm P450-3A5 (CYP3A5) révén. A takrolimusz jelentős mértékben metabolizálódik a bélfalban is. Több metabolitot azonosítottak. Ezek közül mindössze egyről mutatták ki *in vitro*, hogy a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak vagy csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben az inaktív metabolitok közül csak egy van jelen alacsony koncentrációban, ezért a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

Elimináció

A takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület. Egészséges egyénekben a teljesvér-koncentrációk alapján becsült átlagos teljestest-clearance 2,25 l/h volt. Felnőtt, máj-, vese-, illetve szívtranszplantáción átesett betegeknél ez az érték 4,1 l/h, 6,7 l/h, illetve 3,9 l/h volt. Az olyan tényezőket, mint az alacsony hematokrit- és fehérjeértékek, amelyek a szabad takrolimusz-frakció növekedését eredményezik, vagy a kortikoszteroidok által indukált fokozott metabolizmust tartják felelősnek a transzplantációt követően megfigyelt magasabb eliminációs sebességért.

A takrolimusz felezési ideje hosszú és változó. Egészséges alanyoknál a teljes vérben mért átlagos felezési idő kb. 43 óra.

A ¹⁴C-jelölt takrolimusz intravénás és orális adását követően a radioaktivitás döntően a széklettel ürült. A radioaktivitás mintegy 2%-a ürült ki a vizelettel. A változatlan takrolimusz kevesebb mint 1%-át mutatták ki a székletben és a vizeletben, ami azt jelzi, hogy a takrolimusz majdnem teljes mértékben metabolizálódik az elimináció előtt: az epe az elimináció fő útvonala.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal és páviánokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a vese és a hasnyálmirigy volt elsődlegesen érintett. Patkányokban a takrolimusznak az idegrendszerre és a szemre volt toxikus hatása. Nyulakban reverzibilis kardiotoxikus hatást figyeltek meg intravénás takrolimusz adását követően. A takrolimusz gyors infúzióban vagy bólus injekció formájában, 0,1–1,0 mg/ttkg adagban történő alkalmazása során QTc-szakasz-megnyúlást figyeltek meg egyes állatfajoknál. A fenti adagok mellett 150 ng/ml fölötti csúcskoncentrációk alakultak ki a vérben, ami a klinikai transzplantációk során a takrolimusz retard kapszula alkalmazása esetén mért átlagos csúcskoncentrációk több mint hatszorosa.

Patkányokban és nyulakban embryofoetalis toxicitás volt észlelhető, ami azokra a dózisokra korlátozódott, amelyek már jelentős toxicitást okoztak az anyaállatokban. Toxikus dózisoknál a szülést is beleértve károsodtak a nőstény patkányok reprodukív funkciói, és az utódoknál csökkent a születési súly, az életképesség és a növekedés.

A takrolimusz fertilitásra gyakorolt negatív hatását hím patkányoknál a spermaszám és -motilitás csökkenésében figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Etilcellulóz
Hipromellóz 2910
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg retard kemény kapszula

Vörös vas-oxid (E 172)
Sárga vas-oxid (E 172)
Titán-dioxid (E 171)
Zselatin

Tacforius 5 mg retard kemény kapszula

Vörös vas-oxid (E 172)
Sárga vas-oxid (E 172)
Titán-dioxid (E 171)
Fekete vas-oxid (E 172)
Ponceau 4R (E 124)
Zselatin

Jelölőfesték

Sellak
Propilén-glikol
Fekete vas-oxid (E 172)
Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

A takrolimusz inkompatibilis a PVC-vel (polivinilkloriddal). A Tacforius kapszula tartalmából történő szuszpenziókészítéshez tilos PVC-ből készített szerelékeket, fecskendőket és egyéb eszközöket használni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tacforius 0,5 mg / 1 mg retard kemény kapszula

2 év

Tacforius 3 mg / 5 mg retard kemény kapszula

30 hónap

Az alumíniumcsomagolás kibontását követően: 1 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/PVDC alumínium buboréksomagolás vagy adagonként perforált buboréksomagolás, nedvességmegkötővel együtt, alumíniumtasakba csomagolva, 10 kapszula buboréksomagolásonként.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg retard kemény kapszula

Kiszerelés mérete: 30, 50 és 100 retard kemény kapszula buboréksomagolásban vagy 30x1, 50x1 és 100x1 retard kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban.

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula

Kiszerelés mérete: 30, 50, 60 és 100 retard kemény kapszula buboréksomagolásban vagy 30x1, 50x1, 60x1 és 100x1 retard kemény kapszula adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A takrolimusz immunszuppresszív hatása miatt kerülni kell a kapszulában lévő por belégzését, illetve a bőrrel vagy a nyálkahártyával való érintkezését. Érintkezés esetén mossa le a bőrét és mossa ki az érintett szemet vagy szemeket.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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 retard kemény kapszula

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. december 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. augusztus 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ
ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Németország

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

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

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

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

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13.
4042 Debrecen
Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30x1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50x1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100x1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratú időn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tacforius 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 0,5 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ALUMÍNIUMTASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 0,5 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30x1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50x1 retard kemény kapszula
60 retard kemény kapszula
60x1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100x1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tacforius 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 1 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ALUMÍNIUMTASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 1 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 3 mg retard kemény kapszula
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30x1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50x1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100x1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejárat időn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tacforius 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 3 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ALUMÍNIUMTASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 3 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 5 mg retard kemény kapszula
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg takrolimusz (monohidrát formában) kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és Ponceau 4R-t tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 retard kemény kapszula
30x1 retard kemény kapszula
50 retard kemény kapszula
50x1 retard kemény kapszula
100 retard kemény kapszula
100x1 retard kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Naponta egyszer.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejárat időn belül használja fel.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tacforius 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 5 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ALUMÍNIUMTASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tacforius 5 mg retard kapszula
takrolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Teva B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az összes kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven, illetve a lejáratidőn belül használja fel.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naponta egyszer.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula

Tacforius 3 mg retard kemény kapszula

Tacforius 5 mg retard kemény kapszula

takrolimusz

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tacforius és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tacforius szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tacforiust?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tacforiust tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tacforius és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tacforius hatóanyagként takrolimuszt tartalmaz. Ez egy, az immunrendszert gátló (úgynevezett immunszuppresszív) gyógyszer. A szervátültetés (máj, vese) után az immunrendszere megpróbálja majd kilökni az új szervet. A Tacforiust arra használják, hogy szabályozza szervezete immunválaszát, és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

A Tacforius akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese, szív vagy más szerv kilökődése megkezdődött, abban az esetben, ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek nem képesek szabályozni a szervátültetést követő immunválaszt.

A Tacforiust felnőtteknél alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Tacforius szedése előtt

Ne szedje a Tacforiust:

- ha allergiás a takrolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a szirolimuszra vagy más makrolid antibiotikumra (pl. eritromicin, klaritromicin, jozamicin).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula (pl. Tacni) és a Tacforius retard kapszula is takrolimusz hatóanyagot tartalmaznak. Azonban a Tacforius retard kapszulát napi egyszer, míg a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszulát naponta kétszer kell bevenni. Ennek az az oka, hogy a Tacforius kapszulából elnyújtottan (hosszabb idő alatt, lassabban) oldódik ki a takrolimusz. A Tacforius retard kapszula és a takrolimusz azonnali hatóanyag-leadású kapszula nem helyettesíthetők egymással.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Tacforius szedése előtt:

- ha olyan gyógyszert szed, amely alább, az „Egyéb gyógyszerek és a Tacforius” című fejezetben említésre kerül.
- ha májproblémái vannak vagy voltak.
- ha több mint egy napja van hasmenése.
- ha erős hasi fájdalmat érez, akár társulnak hozzá egyéb tünetek (pl. hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás), akár nem.
- ha a szíve elektromos aktivitása rendellenes, azaz úgynevezett QT-sz akasz-megnyúlása van.
- ha a legkisebb vérerei károsodtak, ami trombotikus mikroangiopátia/trombotikus trombocitopéniás purpura/hemolítikus urémiás szindróma néven ismert. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha lázas, bőr alatti zúzódások (amelyek piros pontokként jelenhetnek meg), megmagyarázhatatlan fáradtság, zavartság, a bőr vagy a szemek besárgulása, csökkent vizelet mennyiség, látásvesztés és görcsrohamok jelentkeznek (lásd 4. pont). Ha a takrolimuszt szirolimusszal vagy everolimusszal együtt szedik, megnőhet ezeknek a tüneteknek a kockázata.

Kérjük, kerülje a gyógynövénykészítmények, így például az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) szedését, mert befolyásolhatják a Tacforius hatását és az Ön számára szükséges dózísát. Ha kétségei vannak kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, mielőtt bármilyen szájon át szedhető gyógynövénykészítményt alkalmazna.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a Tacforius adagját.

Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát! A Tacforius helyes adagjának meghatározása érdekében előfordulhat, hogy kezelőorvosának időnként vér- és vizeletvizsgálatot, a szív működését ellenőrző vizsgálatot és látásvizsgálatot kell végeztetnie.

A Tacforius szedése alatt kerülje a közvetlen nap- és UV- (ultraibolya) sugárzást. Erre azért van szükség, mert az immunrendszert gátló gyógyszerek fokozhatják a bőrrák kialakulásának kockázatát. Viseljen megfelelő védőöltözetet, és használjon magas faktorszámú naptejet.

A kezelésre vonatkozó óvintézkedések:

Kerülni kell, hogy kapszulában lévő port belélegezzük, vagy az közvetlenül érintkezzen a test bármely részével, ideértve például a bőrt vagy a szemet. Érintkezés esetén mossa le a bőrét, és mossa ki a szemét.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és 18 év alatti serdülőknek a Tacforius alkalmazása nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tacforius

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Tacforiust nem ajánlatos ciklosporinnal (az átültetett szerv kilökődését meggátló másik gyógyszer) együtt szedni!

Ha a transzplantációban jártas szakorvoson kívül más orvost is fel kell keresnie, mondja el neki, hogy takrolimuszt szed. Amennyiben egyéb olyan gyógyszert kell szednie, amely növelheti vagy csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, abban az esetben az orvosának konzultálnia kell a transzplantációban jártas szakorvossal.

Más gyógyszerek szedése befolyásolhatja a Tacforius vérszintjét, és más gyógyszerek vérszintjét is befolyásolhatja a Tacforius szedése, ami miatt a Tacforius adagolását meg kell szakítani, esetleg növelni vagy csökkenteni kell az adagját.

Egyéb gyógyszerek szedése esetén egyes betegeknél a takrolimusz vérszintjének a növekedése figyelhető meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz, például veseproblémákhoz, idegrendszeri problémákhoz és szívritmuszavarokhoz vezethet (lásd 4. pont).

Az egyéb gyógyszerek már röviddel az alkalmazásuk megkezdése után is hatással lehetnek a Tacforius vérszintjére, ezért az egyéb gyógyszer alkalmazásának az elkezdését követő néhány napon belül, majd a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a Tacforius vérszintjét, amíg a más gyógyszerrel végzett kezelés tart. Vannak olyan gyógyszerek is, amelyek a takrolimusz vérszintjének a csökkenését okozhatják, ezért megnövelhetik a beültetett szerv kilökődésének a kockázatát. Különösen az alábbi hatóanyag-tartalmú gyógyszereket említse meg kezelőorvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- különböző fertőzések kezelésére használt gombaellenes gyógyszereket és antibiotikumokat különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumokat, ilyen például a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol, a pozakonazol, a vorikonazol, a klotrimazol, az izovukonazol, a mikonazol, a kaszopofungin, a telitromicin, az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin, az azitromicin, a rifampicin, a rifabutin, az izoniazid és a flukloxacillin;
- letermovir, a humán citomegalovírus (CMV) okozta betegség megelőzésére alkalmazott gyógyszer;
- a HIV-fertőzés kezelésére használt HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakvinavir), a hatásfokozó kobicisztát és kombinációs készítményei, vagy a HIV nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorai (efavirenz, etravirin, nevirapin);
- a hepatitisz C fertőzés kezelésére használt HCV-proteáz-gátlók (pl. telaprevir, boceprevir, az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció együtt alkalmazva daszabuvirral vagy nélküle, elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentaszvir);
- nilotinib és imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid vagy mitotán (bizonyos daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- mikofenolsav, az immunrendszer gátlására, ezáltal a szervkilökődés megakadályozására használt gyógyszer;
- a gyomorfekély és a savas reflux betegség gyógyszerei (pl. omeprazol, lanzoprazol vagy cimetidin);
- a hányinger és hányás kezelésére szolgáló hányáscsillapítók (pl. metoklopramid);
- a gyomorerégés kezelésére szolgáló cizaprid vagy a savlekötő (antacid) magnézium-alumínium-hidroxid;
- fogamzásgátló tabletták vagy egyéb hormonkezelés etinilösztradiollal vagy danazollal végzett hormonkezelés;
- a magas vérnyomás vagy szívbetegségek kezelésére használatos gyógyszerek (pl. nifedipin, nikardipin, diltiazem és verapamil);
- szívritmuszavar (aritmia) kezelésére használt antiaritmiás szerek (amiodaron);
- a „sztatinok”-ként ismert gyógyszerek, melyeket az emelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére használnak;
- az epilepszia kezelésére használt karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál;
- kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják);
- a fájdalom- és lázcsillapításra használt metamizol;
- a kortikoszteroidok közé tartozó prednizolon és metilprednizolon, melyek a kortikoszteroidok azon csoportjába tartoznak, melyeket gyulladások kezelésére vagy az immunrendszer gátlására alkalmaznak (pl. az átültetett szerv kilökődése esetén);
- a depresszió kezelésére szolgáló nefazodon;
- gyógynövénykészítmények, melyek közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) vagy *Schisandra sphenanthera* kivonatot tartalmaznak.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sziirolimuszt vagy everolimuszt szed. Ha a takrolimuszt sziirolimusszal vagy everolimusszal együtt adják, megnőhet a trombotikus mikroangiopátia, a trombotikus trombocitopéniás purpura és a hemolítikus urémiás szindróma kialakulásának kockázata (lásd 4. pont).

Mondja el az orvosának, ha hepatitisz C-fertőzés elleni kezelést kap. A hepatitisz C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer módosíthatja a májfunkciót, ami a takrolimusz vérszintjére is hatással lehet. A hepatitisz C kezelésére felírt gyógyszertől függően a takrolimusz vérszintje emelkedhet vagy

csökkenhet. A hepatitis C elleni kezelés megkezdését követően az orvosának szorosan monitoroznia kell a takrolimusz vérszintjét, és ennek megfelelően kell módosítania a Tacforius dózisát.

Mondja el kezelőorvosának, ha ibuprofént (láz-, gyulladás- és fájdalomcsillapításra alkalmazzák), antibiotikumokat (cotrimoxazolt, vankomicint vagy aminoglikozid antibiotikumot, például gentamicint), amfotericin B-t (gombafertőzések ellen alkalmazzák) vagy vírusellenes szereket (vírusfertőzések ellen alkalmazott szerek, pl. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foszkarnet) szed vagy azokat kell szedjen. Ezek a Tacforiusszal együtt szedve ronthatják a veseműködési vagy az idegrendszeri problémákat.

Kezelőorvosának azt is tudnia kell, ha a Tacforiusszal egyidőben káliumpótlót vagy – szívelégtelenség, magas vérnyomás és vesebetegség kezelésére alkalmazott – bizonyos vízhajtókat (például amiloridot, triamterent vagy spironolaktont), vagy trimetoprim vagy kotrimoxazol antibiotikumokat (amelyek növelhetik a vér káliumszintjét), láz csillapítására, gyulladáscsökkentésre és fájdalomcsillapításra nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket (NSAID-okat, például ibuprofént), vérárvadásgátlókat (antikoagulánsokat) vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszert szed.

Ha bármilyen védőoltást kell kapnia, kérjük, előtte tájékoztassa kezelőorvosát.

A Tacforius egyidejű bevétele étellel és itallal

Kerülje a grépfrút (és a grépfrútlé) fogyasztását, amíg Tacforius-kezelés alatt áll, mivel az befolyásolhatja a gyógyszer vérszintjét!

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A takrolimusz átjut az anyatejbe. Ezért amíg a Tacforiust kapja, nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és ne használjon semmilyen szerszámot vagy gépet, ha a Tacforius bevétele után szédül vagy álmosnak érzi magát, illetve nem tiszta a látása. Ezek a hatások gyakoribbak, ha Ön alkoholt is fogyaszt.

A Tacforius laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Tacforius 5 mg kapszula Ponceau 4R-t tartalmaz

Ez allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Tacforiust?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ezt a gyógyszert kizárólag szervátültetett betegek kezelésében jártas kezelőorvos írhatta fel Önnek.

Győződjön meg róla, hogy receptjére Ön azt a takrolimusz-készítményt kapta meg, amit szokott, hacsak az Ön transzplantációban jártas szakorvosa hozzá nem járult ahhoz, hogy gyógyszerét egy másik takrolimusz-tartalmú gyógyszerre cseréljék. Ezt a gyógyszert naponta egyszer kell bevenni. Ha a gyógyszer külleme nem olyan, mint amilyen lenni szokott, vagy az adagolási utasítások megváltoztak, beszélje meg minél hamarabb kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy Ön biztosan a megfelelő gyógyszert kapta-e.

Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kezdő adagot kezelőorvosa az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Közvetlenül a transzplantáció után alkalmazott kezdő adagok általában a

napi 0,10 – 0,30 mg/testtömegkilogramm

tartományban vannak, az átültetett szervtől függően. Szervkilökődés kezelésére is hasonló adagokat alkalmazhatnak.

Az Ön adagja az Ön általános egészségi állapotától és attól függ, hogy milyen más immunrendszert gátló gyógyszert szed.

Az Ön Tacforius-kezelésének megkezdése után kezelőorvosa gyakran fog vérvizsgálatot végezni, hogy meghatározza a megfelelő adagot. Kezelőorvosa később is rendszeresen vérvételre fogja Önt küldeni, hogy meghatározza a helyes dózist, és hogy időről időre beállítsa azt. Kezelőorvosa általában csökkenti az Ön Tacforius-adagját, ha állapota stabilizálódik. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani, hány kapszulát kell bevennie.

Önnek mindaddig naponta kell szednie a Tacforiust, amíg immunrendszerének működését – a beültetett szerv kilökődésének megelőzése érdekében – gátolni kell. Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát!

A Tacforiust naponta egyszer, reggel kell szájon át bevenni. A Tacforiust éhgyomorra vagy étkezés után 2-3 órával vegye be! A következő étkezéssel várjon legalább 1 órát. A buboréksomagolásból kivett gyógyszert rögtön vegye be. A kapszulákat **egészben**, egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne nyelje le a fóliatasakban lévő nedvessémgmegkötő anyagot.

Ha az előírtnál több Tacforiust vett be

Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, azonnal forduljon orvoshoz, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Tacforiust

Ha elfelejtette reggel bevenni a kapszulákat, még ugyanaznap a lehető leghamarabb vegye be. Másnap reggel ne vegyen be kétszeres adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Tacforius szedését

Ha abbahagyja a Tacforius-kezelést, akkor ez fokozhatja az átültetett szerv kilökődésének veszélyét. Ne hagyja abba a kezelést, hacsak nem kezelőorvosa javasolja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tacforius gyengíti a szervezet védekezőrendszerét (immunrendszerét), ami ezek után nem lesz képes a szokásos hatékonysággal harcolni a fertőzések ellen. Ezért amíg Tacforiust szed, hajlamosabb lehet fertőzésekre. Egyes fertőzések – beleértve a baktériumok, vírusok, gombák, paraziták vagy más kórokozók által okozott fertőzéseket – súlyosak lehetnek vagy halálhoz vezethetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló jeleket észlel, beleértve az alábbi tüneteket:

- Láz, köhögés, torokfájás, gyengeség vagy általános rossz közérzet.
- Memóriazavar, gondolkodási nehézségek, járási nehezítettség vagy látásromlás – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés következményei lehetnek, ami halálos is lehet (progresszív, multifokális leukoencefalopátia vagy PML).

Súlyos hatások alakulhatnak ki, köztük allergiás és anafilaxiás reakciók. Jó- és rosszindulatú daganatok keletkezéséről számoltak be a Tacforius-kezelést követően.

Ha bármely alábbi, súlyos mellékhatást észleli, vagy felmerül annak gyanúja, akkor azonnal forduljon orvosához.

Súlyos gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyomor- vagy bélperforáció: erős hasi fájdalom, akár kíséri más tünet, például hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás, akár nem.
- A beültetett szerv elégtelen működése.
- Homályos látás.

Súlyos, nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Trombotikus mikroangiopátia (legkisebb véregek károsodása) beleértve a hemolitikus urémiás szindróma, amely betegség a következő tünetekkel jár: a vizeletképződés csökkenése vagy teljes megszűnése (akut veseelégtelenség), rendkívüli fáradtság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) és kóros véraláfutások vagy vérzések, valamint fertőzés jelei.

Súlyos ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A trombotikus trombocitopéniás purpura egy olyan a legkisebb véregek károsodásával járó betegség, amely lázzal és bőr alatti bevérzésekkel jár, amelyek tüszúrásnyi piros pontok formájában jelennek meg, és azt megmagyarázhatatlan, erős fáradtságérzés, zavartság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) kísérheti, valamint akut veseelégtelenség (keves vizelet vagy teljes vizelethiány) tünetei jelentkeznek, látásvesztés és görcsrohamok.
- Toxikus epidermális nekrolízis: hámszájhiány és hólyagképződés a bőrön és a nyálkahártyákon, vörös, duzzadt bőr, amely nagy testfelületeken leválhat.
- Vakság.

Súlyos nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Stevens–Johnson-szindróma: a bőr tisztázatlan nagy területre kiterjedő fájdalmával, az arc duzzanatával, a bőr, száj, szem és nemi szervek hólyagos elváltozásaival, csalánkiütéssel, a nyelv duzzanatával, terjedő piros vagy livid bőrkiütéssel, a bőr leválásával járó súlyos betegség.
- *Torsades de pointes*: a szívritmus megváltozása, amelyet a következő tünetek kísérhetnek: mellkasi fájdalom (angina), ájulás, forgó szédülés vagy hányinger, szívdobogásérzés (palpitáció) és nehézlégzés.

Súlyos mellékhatások – a gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Opportunista fertőzések (baktérium, gomba, vírus és protozoon által okozott): elhúzódó hasmenés, láz és torokfájás.
- A kezelést követően az immunszuppresszió következtében kialakult jóindulatú és rosszindulatú daganatokat írtak le. A vörösvértestszám nagyon súlyos csökkenésének (tisztá vörösvértest-aplázia), rendellenes szétesés miatt csökkent vörösvértestszám, fáradtsággal kísérve (hemolitikus anémia) és lázas neutropénia (a fertőzések leküzdésére szolgáló fehérvérsejttípus számbeli csökkenése, amelyet láz kísér) eseteit jelentették. A fenti mellékhatások jelentkezésének gyakorisága pontosan nem ismert. Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy a betegség súlyosságától függően az alábbiakat tapasztalhatja: fáradtság, apátia, a bőr kóros sápadtsága (pallor), légszomj, szédülés, fejfájás, mellkasi fájdalom, valamint hideg kezek és lábak.
- Agranulocitózis esetei (nagyon alacsony fehérvérsejtszám, amelyet a szájban afták, láz és fertőzések kísérhetnek). Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy hirtelen kialakuló lázat, hidegrázást és torokfájást tapasztalhat.
- Allergiás és anafilaxiás reakciók az alábbi tünetekkel: hirtelen fellépő, viszkető kiütés (csalánkiütés), a kezek, lábak, bokák, arc, ajkak, száj, torok duzzanata (ami nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat), és ájulásérzése lehet.

- Poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma (PRES): fejfájás, zavartság, hangulatváltozások, görcsrohamok és látászavarok. Ezek a poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma tünetei is lehetnek, amelyet néhány, takrolimusszal kezelt beteg esetén jelentettek.
- Látóideg-rendellenesség (úgynevezett optikus neuropátia): látásproblémák, például homályos látás, a színlátás megváltozása, éleslátási zavarok vagy beszűkült látótér.

A Tacforius alkalmazása után az alább felsorolt mellékhatások is előfordulhatnak, amelyek akár súlyosak is lehetnek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- A vércukorszint emelkedése, cukorbetegség, a vér káliumszintjének emelkedése.
- Alvászavar.
- Reszketés, fejfájás.
- Vérnyomás-emelkedés.
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények.
- Hasmenés, hányinger.
- Veseproblémák.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A vér sejtjes elemei számának csökkenése (vérlemezkék, vörösvértestek vagy fehérvérsejtek), a fehérvérsejtszám emelkedése, a vörösvértestszám megváltozása (vérvizsgálattal kimutatható).
- A vér magnézium-, foszfát-, kálium-, kalcium- vagy nátriumszintjének csökkenése, folyadéktúlterhelés, a vér húgysav- vagy lipidszintjének emelkedése, étvágycsökkenés, a vér savasságának fokozódása, a vérben lévő sók egyéb változásai (vérvizsgálattal kimutatható).
- Szorongásos tünetek, zavartság és tájékozódási zavar, depresszió, hangulatváltozások, rémálom, hallucinációk, mentális zavarok.
- Görcsök, tudatzavarok, a kezek és a lábak (időnként fájdalmas) bizsergése és zsibbadása, szédülés, romló íráskészség, idegrendszeri betegségek.
- Fokozott fényérzékenység, szembetegségek.
- Fülcsengés.
- Csökkent véráramlás a szív ereiben, gyorsult szívverés.
- Vérzés, részleges vagy teljes érelzáródás, vérnyomáscsökkenés.
- Nehézlégzés, a tüdőszövetek elváltozása, folyadékgyülem a tüdő körül, garatgyulladás, köhögés, influenzaszerű tünetek.
- Hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladások vagy fekélyek, gyomorvérzések, gyulladás vagy kifeléyesedés a szájüregben, folyadékgyülem a hasban, hányás, hasi fájdalom, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, puffadás, laza széklet, gyomorpanaszok.
- Epevezeték rendellenességei, a bőr sárgás elszíneződése májproblémák miatt, a máj szöveteinek károsodása és májgyulladás.
- Viszketés, bőrkiütés, hajhullás, faggyúmirigy-gyulladás, fokozott verítékezés.
- Ízületi fájdalmak, végtagfájdalom, hát- és lábfájás, izomgörcsök.
- Elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, gátolt vagy fájdalmas vizeletürítés.
- Általános gyengeség, láz, folyadék felszaporodása a szervezetben, fájdalom és rossz közérzet, a vér alkalikus foszfatáz nevű enzime szintjének megemelkedése, testtömeg-növekedés, a hőmérsékletérzés zavara.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Véralvadási zavarok, az összes vérsajtípus számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható).
- Kiszáradás.
- Csökkent fehérje- vagy cukorszint a vérben, emelkedett foszfátszint a vérben.
- Kóma, agyvérzés, agyi érkatasztrófa (sztrók), bénulás, agyi kórállapotok, beszéd és nyelvértési zavarok, memóriazavarok.
- A szemlencse elhomályosodása.
- Halláscsökkenés.
- Szabálytalan szívverés, szívleállás, szívelégtelenség, a szívizomzat megbetegedése, a szívizomzat megnövekedése, erősebb szívverés, EKG-eltérés, szívfrekvencia- és pulzusszám-változás.
- Vérrög kialakulása a végtagi vénában, sokk.

- Légzési nehézség, légúti betegségek, asztma.
- Bélelzáródás, az amiláz nevű enzim vérszintjének megemelkedése, refluxbetegség, lassult gyomorürülés.
- Bőrgyulladás, égő érzés a napfényen.
- Ízületi betegségek.
- Vizeleti képtelenség, fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés.
- Több szerv elégtelen működése, influenzaszerű betegség, fokozott érzékenység a meleggel vagy hideggel szemben, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a laktát-dehidrogenáz enzim szintjének emelkedése a vérben, fogyás.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Kicsiny bőrbevezetések véralvadás következtében.
- Fokozott izommerevség.
- Süketség.
- Folyadékgyülem kialakulása a szív körül.
- Hirtelen nehézlégzés.
- Tömlő (ciszta) képződése a hasnyálmirigyben.
- A máj vérkeringési zavarai.
- A bőr, a száj, a szemek és a nemi szervek felhólyagosodásával járó súlyos betegség, fokozott szőrnövekedés.
- Szomjúság, elesés, mellkasi szorítás, csökkent mozgáskészség, fekély.

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Izomgyengeség.
- Kóros szívultrahang-lelet.
- Májelégtelenség.
- Vérvizeléssel járó fájdalmas vizelet.
- A zsírszövet mennyiségének megnövekedése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tacforiust tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Az összes retard kemény kapszulát az alumíniumcsomagolás felbontását követő 1 éven belül használja fel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tacforius?

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz.
Tacforius 0,5 mg kapszula: 0,5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
Tacforius 1 mg kapszula: 1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
Tacforius 3 mg kapszula: 3 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
Tacforius 5 mg kapszula: 5 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
Kapszulatartalom
Hipromellóz 2910, etilcellulóz, laktóz, magnézium-sztearát.
Kapszulahéj
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg retard kemény kapszula: vörös vas-oxid (E 172), sárga vas-oxid (E 172), titán-dioxid (E 171), zselatin.
Tacforius 5 mg retard kemény kapszula: vörös vas-oxid (E 172), sárga vas-oxid (E 172), titán-dioxid (E 171), fekete vas-oxid (E 172), Ponceau 4R (E 124), zselatin.
Jelölőfesték
Sellak, propilén-glikol, fekete vas-oxid (E 172), kálium-hidroxid.

Milyen a Tacforius külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tacforius 0,5 mg retard kemény kapszula

Kemény zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, világossárga és „0,5 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula

Kemény zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, fehér és „1 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 3 mg retard kemény kapszula

Kemény zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, világos narancsszínű és „3 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 5 mg retard kemény kapszula

Kemény zselatinkapszula, „TR” felirattal a felső, szürkésvörös és „5 mg” felirattal az alsó, világos narancsszínű kapszulafélen.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg retard kemény kapszula

10 kapszulát tartalmazó buboréksomagolást vagy adagonként perforált buboréksomagolást és nedvességmegkötőt tartalmazó védő fóliatasakban kerül forgalomba. 30, 50 és 100 retard kapszulát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 30x1, 50x1 és 100x1 retard kapszulát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban kapható.

Tacforius 1 mg retard kemény kapszula

10 kapszulát tartalmazó buboréksomagolást vagy adagonként perforált buboréksomagolást és nedvességmegkötőt tartalmazó védő fóliatasakban kerül forgalomba. 30, 50, 60 és 100 retard kapszulát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 30x1, 50x1, 60x1 és 100x1 retard kapszulát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Hollandia

Gyártó

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3

89143 Blaubeuren
Németország

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

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

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

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

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Magyarország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.