

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð

Tacforius 1 mg forðahylki, hörð

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð

2. INNIHALDSLÝSING

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 0,5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 53,725 mg laktósa.

Tacforius 1 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 107,45 mg laktósa.

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 3 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 322,35 mg laktósa.

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð

Hvert hart forðahylki inniheldur 5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 537,25 mg laktósa og 0,0154 mg ponceau 4R.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðahylki, hart (forðahylki).

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „TR“ áprentað á ljósgula hylkislokið og „0,5 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 1 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „TR“ áprentað á hvíta hylkislokið og „1 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „TR“ áprentað á ljósappelsínugula hylkislokið og „3 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð

Matarlímshylki með „TR“ áprentað á rauðgráa hylkislokið og „5 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn líffærahöfnun við ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum nýrna- og lifrarþegum.

Meðferð gegn höfnun eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki svara meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tacforius er lyfjaform með takrólímus til inntöku einu sinni á sólarhring. Meðferð með Tacforius krefst nákvæms eftirlits af hálfu starfsfólks með viðeigandi þekkingu og búnað. Aðeins læknar með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og meðferð líffæraþega skulu ávísa þessu lyfi og gera breytingar á ónæmisbælandi meðferð.

Ekki á að skipta yfir í önnur lyfjaform með takrólímus til inntöku án klíníks eftirlits. Hættulegt er að skipta yfir í önnur lyfjaform með takrólímus til inntöku með mismunandi losunareiginleika af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Það getur leitt til höfnunar ígræðs líffæris eða aukinnar tíðni aukaverkana, meðal annars of lítillar eða of mikillar ónæmisbælingar vegna klíníks mikilvægs munar á altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus af viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta lyfjaformi eða meðferð nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Eftir að skipt hefur verið yfir á hvaða annað lyfjaform sem er, verður að fylgjast náið með meðferðinni og aðlaga skammta til að tryggja að altækri útsetningu líkamans fyrir takrólímus sé viðhaldið.

Skammtar

Ráðlagðir upphafsskammtar, sem tilteknir eru hér fyrir neðan, eru eingöngu ætlaðir til leiðbeiningar. Tacforius er venjulega gefið samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum fljótlega eftir aðgerð (initial post-operative period). Skammtur getur verið mismunandi eftir því hvaða meðferðaráætlun er valin til ónæmisbælingar. Skammta Tacforius skal aðallega byggja á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með aðstoð blóðþétnimælinga (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lyfjameðferð“). Ef klínísk einkenni höfnunar eru greinileg ætti að íhuga breytingu á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Hjá nýrna- og lifrarþegum sem voru að gangast í fyrsta sinn undir ígræðslu (*de novo*) var AUC_{0-24} fyrir takrólímus vegna forðahylkjanna á 1. degi 30% lægra en vegna samsvarandi skammta af hylkjum með hraða losun, en 50% lægra hjá sjúklingum eftir lifrarígræðslu. Á 4. degi er altæk (systemic) útsetning, mæld sem lágbéttni, sviðuð fyrir bæði lyfjaformin hjá bæði nýrna- og lifrarþegum. Mælt er með nákvæmu og tíðu eftirliti með lágbéttni takrólímus á fyrstu tveimur vikum eftir ígræðslu við notkun Tacforius, til að tryggja nægilega útsetningu fyrir lyfinu strax eftir ígræðslu (immediate post-transplant period). Þar sem takrólímus er efni með litla úthreinsun getur skammtaáðlögun Tacforius tekið nokkra daga, áður en jafnvægi er náð.

Til að bæla höfnun við ígræðslu þarf að viðhalda ónæmisbælingu; þar af leiðandi er ekki hægt að setja nein mörk á lengd meðferðar með inntöku.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra

Meðferð með Tacforius skal hefja með 0,20 - 0,30 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur.

Skammtar Tacforius eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð sem byggir á Tacforius einu sér. Breytt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaáðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar

Meðferð með Tacforius skal hefja með 0,10 - 0,20 mg/kg/sólarhring sem gefið er einu sinni á sólarhring, að morgni. Hefja skal lyfjagjöf um það bil 12-18 klst. eftir að aðgerð lýkur.

Skammtar Tacforius eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu (post-transplant period). Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð með Tacforius einu sér. Bætt ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaáðlögun nauðsynlega.

Skipti úr notkun takrólímus hylkja með hraða losun í Tacforius

Hjá ósamgena líffæraþegum, sem hafa tekið takrólímus hylki með hraða losun tvisvar sinnum á sólarhring og þurfa að skipta yfir í Tacforius sem tekið er einu sinni á sólarhring, skulu skiptin byggja á 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringsskömmtum. Tacforius á að gefa að morgni.

Hjá stöðugum sjúklingum sem skiptu úr takrólímus hylkjum með hraða losun (tvisvar sinnum á sólarhring) í takrólímus forðahylki (einu sinni á sólarhring) á grundvelli 1:1 (mg:mg) heildarsólarhringsskammta, var altæk (systemic) útsetning fyrir takrólímus (AUC_{0-24}) um 10% minni fyrir takrólímus forðahylki en takrólímus hylki með hraða losun. Samband milli lágbéttni takrólímus (C_{24}) og altæktrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað fyrir takrólímus forðahylki og fyrir takrólímus hylki með hraða losun. Þegar skipt er úr takrólímus hylkjum með hraða losun í Tacforius forðahylki á að mæla lágbéttni takrólímus áður en skiptin fara fram og innan tveggja vikna eftir skiptin. Eftir skiptin á að mæla lágbéttni takrólímus og aðlaga skammta ef nauðsynlegt er, til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið. Breyta skal skömmtum til að tryggja að svipaðri altækri (systemic) útsetningu sé viðhaldið.

Skipti úr ciklósporíni í takrólímus

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar eru látnir skipta úr meðferð er byggir á ciklósporíni í meðferð er byggir á takrólímus (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki er mælt með samsettri lyfjagjöf ciklósporíns og takrólímus. Hefja skal meðferð með Tacforius að undangengnu mati á þéttni ciklósporíns í blóði og klínísku ástandi sjúklings. Fresta skal lyfjagjöf ef um er að ræða háa þéttni ciklósporíns í blóði. Almennu hefur meðferð með takrólímus verið hafin 12 - 24 klst. eftir að meðferð með ciklósporíni er hætt. Fylgjast skal áfram með þéttni ciklósporíns í blóði eftir skiptin, þar sem úthreinsun ciklósporíns gæti orðið fyrir áhrifum.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris

Stækkun skammta takrólímus, stuðningsmeðferð með barksterum og stuttum meðferðarlotum með ein/fjöklónamótefnum hefur verið beitt við meðferð höfnunareinkenna. Komi fram merki um eitruverkun, t.d. miklar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), getur þurft að minnka skammt Tacforius.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarígræðslu

Við skipti úr öðru ónæmisbælandi lyfi í Tacforius, sem tekið er einu sinni á sólarhring, skal hefja meðferð með ráðlögðum upphafsskammti til inntöku, annars vegar við nýrnaígræðslu og hins vegar við lifrarígræðslu, sem fyrirbyggjandi meðferð við höfnun.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir hjartaígræðslu

Hjá fullorðnum sjúklingum, sem skipta yfir í Tacforius, skal gefa upphafsskammt til inntöku, 0,15 mg/kg/sólarhring einu sinni á sólarhring, að morgni.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir aðrar ósamgena líffæraígræðslur

Enda þótt engin klínísk reynsla sé af notkun takrólímus forðahylkja hjá sjúklingum eftir lungna-, bris- og garnaígræðslu hafa takrólímus hylki með hraða losun verið notuð í 0,10 til 0,15 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku hjá sjúklingum eftir lungnaígræðslu, hjá sjúklingum eftir brisígræðslu í 0,2 mg/kg/sólarhring upphafsskammti og eftir garnaígræðslu í 0,3 mg/kg/sólarhring upphafsskammti.

Eftirlit með lyfjameðferð

Skömmun skal fyrst og fremst byggð á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með aðstoð mælinga á lágbéttni takrólímus í heilblóði.

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmun eru nokkur ónæmispróf fánleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttngildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum. Samband milli lágbéttni (C_{24}) takrólímus og altækrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-24}) er svipað milli lyfjaformanna tveggja, takrólímus forðahylkja og takrólímus hylkja með hraða losun.

Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í blóði á tímabilinu eftir ígræðsluna. Ákvarða skal lágbéttni takrólímus um það bil 24 klst. eftir inntöku Tacforius, rétt fyrir næsta skammt. Ráðlagt er að gera tíðar mælingar á lágbéttni á fyrstu tveimur vikunum eftir ígræðslu og síðan með reglulegu millibili meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Einnig á að fylgjast náið með lágbéttni takrólímus í blóði eftir skipti úr takrólímus hylkjum með hraða losun í Tacforius, breytingar á skömmum, breytingar á ónæmisbælandi meðferð og samhliða gjöf lyfja sem geta breytt þéttni takrólímus í heilblóði (sjá kafla 4.5). Tíðni blóðþéttnimælinga skal byggja á klínískri þörf. Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun geta liðið nokkrir dagar áður en því jafnvægi, sem stefnt er að í meðferð með Tacforius, er náð.

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til að árangur geti náðst við meðferð meirihluta sjúklinga ef lágbéttni takrólímus í blóði er haldið undir 20 ng/ml. Nauðsynlegt er að hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins við mat á þéttni í heilblóði. Í klínískri meðferð hefur lágbéttni í heilblóði almennt verið á bilinu 5 - 20 ng/ml hjá lifrarþegum og 10 - 20 ng/ml hjá nýrna- og hjartaþegum stuttu eftir aðgerð. Meðan á viðhaldsmeðferð stendur hefur þéttni í blóði almennt verið á bilinu 5 - 15 ng/ml hjá lifrar-, nýrna- og hjartaþegum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, til að halda lágbéttni takrólímus í blóði innan ráðlagðra viðmiðunarmarka.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem lyfjahvörf takrólímus eru ekki háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er skammtaaðlögun óþörf. Hins vegar er nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt (þ.m.t. reglulegar mælingar á þéttni kreatíníns í sermi, útreikningur á kreatínínúthreinsun og eftirlit með þvagútskilnaði) vegna þess að takrólímus getur haft eitruverkun á nýru.

Kynstofn

Samanborið við menn af hvítum kynstofni, geta menn af svörtum kynstofni þurft stærri skammta af takrólímus til að ná svipaðri lágbéttni.

Kyn

Engar vísendingar eru um að karlar og konur þurfi mismunandi skammta til að ná svipaðri lágþéttni.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir nú sem stendur sem benda til að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Tacforius hjá börnum yngri en 18 ára. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Tacforius er takrólímus lyfjaform til inntöku einu sinni á sólarhring. Ráðlagt er að gefa sólarhringsskammtinn af Tacforius til inntöku einu sinni á sólarhring, að morgni. Tacforius hörð forðahylki skal taka strax og þau hafa verið tekin úr þynnunni. Benda skal sjúklingum á að gleypa ekki þurrkefnið. Hylkin á að gleypa í heilu lagi með vökva (helst vatni). Tacforius á almennt að gefa á fastandi maga eða að minnsta kosti 1 klst. fyrir eða 2 til 3 klst. eftir máltíð, til að ná hámarksfrásogi (sjá kafla 5.2). Morgunskammt, sem gleymst hefur, á að taka eins fljótt og hægt er sama dag. Ekki á að taka tvöfaldan skammt næsta morgun.

Hjá sjúklingum, sem ekki geta tekið inn lyf strax eftir aðgerð, er hægt að hefja meðferð með takrólímus í bláæð (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir takrólímus 5 mg/ml innrennsliþykkni, lausn) með skammti sem er um 1/5 af ráðlögðum skammti til inntöku fyrir viðkomandi ábendingu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form eða forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Þetta hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnunar ígrædds líffæris eða annarra aukaverkana sem geta verið afleiðing af of lítilli eða of mikilli útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta um lyfjaform eða meðferðaráætlun nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ekki er mælt með notkun Tacforius hjá börnum yngri en 18 ára vegna takmarkaðra gagna um öryggi og/eða verkun.

Klínískar upplýsingar eru enn ekki fyrirbyggjandi um forðalyfjaform takrólímus, varðandi meðferð við höfnun, eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru ónæmir fyrir annarri ónæmisbælandi lyfjameðferð.

Klínískar upplýsingar eru ekki enn fyrirbyggjandi um forðalyfjaform takrólímus, varðandi fyrirbyggjandi meðferð við höfnun eftir ígræðslu hjá fullorðnum hjartaþegum sem fara í ósamgena ígræðslu.

Fyrst eftir ígræðsluna skal fylgjast reglulega með eftirtöldum breytum: blóðþrýstingi, hjartalínuriti, ástandi tauga og sjónar, fastandi blóðsykri, söltum (einkum kalíum), prófum á starfsemi lifrar og nýrna, breytum í blóði, storkugildum og plasmapróteingildum. Ef klínískt marktækar breytingar koma fram skal íhuga breytingar á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Lyf sem geta mögulega milliverkað

Aðeins skal gefa CYP3A4 hemla/-virkja samhliða takrólímusi að höfðu samráði við sérfræðing í líffæraígræðslum vegna hugsanlegra milliverkana við lyf sem leiða til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnun eða eiturverkun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar

Samhliða notkun CYP3A4 hemla getur hækkað gildi takrólímus í blóði, sem gæti leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar og lenging QT-bils. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. rítónavír, cóbísistat, ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, telítrómýsín, klarítrómýsín eða jósamýsín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði, og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti, þ.m.t. QT-bili og klínísku ástandi sjúklingsins. Skammta þarf að aðlaga einstaklingsbundið. Hugsanlega þarf að minnka skammta strax í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 hemlum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé undir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

CYP3A4 virkjar

Samhliða notkun með CYP3A4 virkjum getur lækkað gildi takrólímus í blóði og hugsanlega aukið hættuna á höfnun ígræðis. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með virkni ígræðis (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé yfir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

P-glýkóprótein

Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamla P-glýkópróteini vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf

Varast skal notkun náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) og annarra náttúrulyfja samhliða notkun takrólímus, vegna hættu á milliverkunum sem leiða annaðhvort til þess að blóðþéttni takrólímus lækkar og klínísk áhrif takrólímus minnka eða blóðþéttni takrólímus hækkar og hætta verður á eiturverkunum af völdum takrólímus (sjá kafla 4.5).

Aðrar milliverkanir

Varast skal samhliða notkun cíklósporíns og takrólímus og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa notað cíklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun takrólímus og ákveðinna efna sem vitað er að hafa eituráhrif á nýru eða taugar getur aukið hættuna á þessum áhrifum (sjá kafla 4.5).

Bólusetningar

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Eiturverkanir á nýru

Takrólímus getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum eftir ígræðslu. Bráð nýrnaskerðing án virks inngríps getur ágerst og orðið að langvinnri nýrnaskerðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem minnka gæti þurft skammta takrólímus. Hættan á eiturverkunum á nýru kann að aukast þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem tengjast eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast náið með lágildum takrólímus í blóði og nýrnastarfsemi og íhuga að minnka skammta ef eiturverkanir verða á nýru.

Sjúkdómar í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus. Þar sem rof í meltingarvegi er læknisfræðilega þýðingarmikil aukaverkun sem getur orðið lífshættuleg eða leitt til alvarlegs ástands, skal tafarlaust íhuga viðeigandi meðferð þegar grunur um einkenni slíks vaknar.

Þar sem blóðgildi takrólímus geta breyst marktækt við niðurgang er mælt með viðbótarmælingum á þéttni takrólímus á meðan sjúklingur er með niðurgang.

Hjartasjúkdómar

Þykkun slegils (ventricular hypertrophy) eða þykkun í sleglaskilum (septum hypertrophy), sem tilkynnt var um sem hjartavöðvakvilla, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus með hraða losun og geta einnig komið fram við notkun takrólímus forðahylkja. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágbéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klíníska ástandi voru fyrirbyggjandi hjartasjúkdómur, notkun barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrarstarfsemi, sýkingar, vökvauppsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum sem eru í mikilli hættu og fá verulega ónæmisbælingu, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9-12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga minnkun skammta af Tacforius eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi. Takrólímus getur lengt QT-bilið og getur valdið „*Torsades de pointes*“. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þ.m.t. sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, hjartabilun, hægsláttartruflanir og óeðlileg gildi blóðsalta. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt eða áunnið heilkenni langs QT-bils eða sjúklingum sem eru á lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bils, ójafnvægi á blóðsöltum eða auka útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.5).

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun, sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV), hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus (sjá kafla 4.8). Samsetningar með ónæmisbælandi lyfjum, svo sem and-eitilfrumumótefnum (antilymphocytic antibodies) (t.d. basiliximab, daclizumab), sem gefin eru samhliða auka hættu á kvillum vegna EBV-tengdrar eitilfrumnafjölgunar. Tilkynnt hefur verið um að EBV-veiruhjúpsmótefnakaneikvæðir (VCA-negative) sjúklingar séu í aukinni hættu á að fá kvilla vegna eitilfrumnafjölgunar. Því skal ganga úr skugga um EBV-VCA í sermi hjá þessum sjúklingahópi áður en meðferð með Tacforius er hafin. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að fylgjast náið með EBV-PCR. Jákvætt EBV-PCR getur haldist í marga mánuði og það er í sjálfu sér ekki vísbending um sjúkdóm með fjölgun eitilfrumna eða eitlaæxli.

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur ónæmisbælandi lyf skal útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi takmörkuð með hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum sólvarnarstuðli vegna hugsanlegrar hættu á illkynja húðbreytingum.

Sýkingar, þar með talið tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. takrólímus, eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdíra) svo sem cýtómegalóveirusýkingu, BK veirutengdan nýrnasjúkdóm (nephropathy) og JC veirutengda ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Einnig eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá veirusýkingar í lifur (t.d. endurvirkjun lifrabólgu B og C og nýtilkomna sýkingu auk lifrabólgu E, sem getur orðið langvinn). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands þ.m.t. höfnun græðlings sem læknar ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi lifrar- eða nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi. Forvörn og meðferð skal vera í samræmi við viðeigandi klínískar leiðbeiningar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímus hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome = PRES). Ef sjúklingar sem taka takrólímus fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu (t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímus til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Augnvandamál

Greint hefur verið frá augnvandamálum sem geta farið vaxandi og leitt til sjónmissis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímusi. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem verkunin gekk til baka þegar skipt var í annað ónæmisbælandi lyf. Ráðleggja á sjúklingum að greina frá breytingum á sjónskerpu, breytingu á litasjón, þokusýn eða göllum á sjónsviði og í þeim tilvikum á að meta sjúklinginn tafarlaust og vísa til augnlæknis ef við á.

Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS) og blóðflagnafæðarpurpur með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP).

Hafa skal í huga að um segaöræðakvilla (TMA) gæti verið að ræða, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni (HUS), sem í sumum tilfellum getur leitt til nýrnabilunar eða verið banvænn, hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með takrólímusi samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun).

Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia (PRCA))

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímusi. Allir sjúklingarnir greindu frá áhættuþáttum fyrir PRCA eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, undirliggjandi sjúkdómi eða samhliða notkun lyfja sem tengjast PRCA.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni og sjúklingum í aukinni hættu á ónæmi (t.d. endurtekin ígræðsla, vísbendingar um hvarfgjörn mótefni (panel reactive antibodies, (PRA))).

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

- *Laktósi*
Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.
- *Ponceau 4R*
Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar umbrotum

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun lyfja eða náttúruyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði. Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með slíkum lyfjum eða náttúruyfjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og þar af leiðandi á þéttni takrólímus í blóði.

Lyfjahlvarfarannsóknir benda til þess að hækkuð þéttni takrólímus í blóði þegar það er gefið samhliða CYP3A4 hemlum sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbrotum í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, fylgjast með virkni ígræðis, QT-lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum, þ.m.t. eiturverkunum á taugar, þegar efni sem geta breytt umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 eru notuð samhliða og breyta eða gera hlé á meðferð með takrólímus ef við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á svipaðan hátt skal fylgjast náið með sjúklingum þegar takrólímus er notað samhliða fleiri efnum sem hafa áhrif á CYP3A4, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir takrólímusi geta aukist eða minnkað.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus eru talin upp í töflunni hér á eftir. Dæmin um milliverkanir lyfja eru ekki ætluð sem tæmandi listi eða heildaryfirlit og því þarf að fara yfir lyfjaupplýsingar hvers og eins lyfs sem gefið er samhliða takrólímusi til að fá upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem grípa þarf til í tengslum við samhliða gjöf.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Greipaldin eða greipaldinsafi	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) (sjá kafla 4.4).	Forðist greipaldin eða greipaldinsafa
Cíklósporín	Getur aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru.	Forðast skal samhliða notkun cíklósporíns og takrólímus (sjá kafla 4.4).

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
<p>Lyf sem vitað er að hafa eiturverkanir á nýru eða taugar: amínóglýkósíð, gýrasahemlar, vankómýsín, súlfametoxazól + trímétóprím, bólgueyðandi gigtarlyf, ganciklívír, acýklívír, amfóterisín B, íbúprófen, cídófovír, foskarnet</p>	<p>Geta aukið eiturverkanir takrólímus á nýru eða taugar.</p>	<p>Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast með nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum og aðlaga skammt takrólímus ef þörf krefur.</p>
<p>Öflugir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. ketókonazól, ítrakónazól, pósakonazól, vorikonazól), makrólíðasýklalyf (t.d. telítrómýsín, tróleandómýsín, klarítrómýsín, jósamýsín), HIV-próteasahemlar (t.d. rítónavír, nelfínavír, sakvínavír), HCV-próteasahemlar (t.d. telaprevír, boceprevír, og samsetning ombitasvírs og parítaprevírs með rítónavíri, í notkun með eða án dasabúvírs), nefazódón, lyfjahvarfaörvinn cóbísístat og kínasahemlarnir ídelalísíð, cerítíníð. Einnig hafa miklar milliverkanir sést með makrólíðasýklalyfinu erytrómýsín.</p>	<p>Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á nýru, eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) sem krefst nákvæms eftirlits (sjá kafla 4.4). Hraðar og skarpar hækkanir geta orðið á gildum takrólímus, jafnvel strax innan 1–3 daga eftir samhliða gjöf og þrátt fyrir tafarlausu minnkun á skammti takrólímus. Á heildina litið getur útsetning fyrir takrólímusi aukist >5 falt. Þegar samsetningar með rítónavíri eru gefnar samhliða getur útsetning fyrir takrólímus aukist >50 falt. Hugsanlega þarf að minnka takrólímusskammta hjá næstum öllum sjúklingum og einnig kann að vera nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á notkun takrólímus. Áhrifin á þéttni takrólímus í blóði geta varað í nokkra daga eftir að samhliða gjöf lýkur.</p>	<p>Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemli skal íhuga að sleppa skammtinum af takrólímus daginn sem meðferð er hafin með öflugum CYP3A4 hemli. Hefjið aftur meðferð með takrólímus næsta dag með minni skammti sem byggist á þéttni takrólímus í blóði. Breytingar á skömmtum takrólímus og/eða tíðni skammta skulu vera einstaklingsmiðaðar og aðlagðar eins og þörf er á eftir lágbéttni takrólímus, sem skal meta í upphafi meðferðar og fylgjast með reglulega á meðan meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 hemli lýkur. Þegar meðferð er lokið skulu skammtar og skammtatíðni takrólímus taka mið af blóðþéttni takrólímus. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti m.t.t. lengingu QT-bils og öðrum aukaverkunum.</p>
<p>Meðalöflugir eða vægir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. flúkónazól, ísavúkónazól, klótrímazól, míkónazól) makrólíðasýklalyf (t.d. azitrómýsín), kalsíumgangalokar (t.d. nífedípín, níkardípín, diltíazem, verapamíl), amíódarón, danazól, etínýlestradíól, lansóprazól, ómeprazól, HCV-andveirulyfin elbasvír/grazóprevír og glecaprevír/píbrentasvír,</p>	<p>Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) (sjá kafla 4.4). Hröð hækkanir á gildi takrólímus getur komið fyrir.</p>	<p>Fylgist ört með lágbéttni takrólímus í heilblóði, hefjið eftirlit á fyrstu dögum samhliða gjafar. Minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.</p>

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
CMV-andveirulyfið letermóvír, og týrósinínasahemlarnir nílótíníð, crizotíníð, imatíníð og (kínversk) náttúruulyf sem innihalda útdrátt úr <i>Schisandra sphenanthera</i>		
Eftirtalin lyf hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus <i>in vitro</i> : brómókriptín, kortisón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mefenýtóín, mídazólám, nilvadípín, noretisterón, kínidín, tamoxífén	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturvekanir á taugar, lenging QT-bils) (sjá kafla 4.4).	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náðið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Öflugir CYP3A4 virkjar: rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, apalútamíð, enzalútamíð, mítótan, eða Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis (sjá kafla 4.4). Hámarksáhrif á þéttni takrólímus í blóði geta náðst 1-2 vikum eftir samhliða gjöf. Áhrifin geta varað í 1–2 vikur eftir að meðferð lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun gæti þurft að stækka skammt takrólímus. Breytingar á skammti takrólímus skulu aðlagðar að hverjum og einum einstaklingi og í samræmi við lágbéttni takrólímus, sem mæla skal í upphafi meðferðar, fylgjast reglulega með meðan á meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 virkja lýkur. Þegar meðferð með CYP3A4 virkja er lokið gæti þurft að aðlaga takrólímusskammta smám saman. Fylgist náðið með virkni ígræðis.
Meðalöflugir CYP3A4 virkjar: metámísól, fenóbarbital, ísóníazíð, rífabútín, efavírenz, etravírín, nevírapín Veikir CYP3A4-virkjar: flúcloxacillín	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis (sjá kafla 4.4).	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náðið með virkni ígræðis.
Caspófúngín	Getur lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis. Orsök milliverkunar er óþekkt.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náðið með virkni ígræðis.
Kannabídíól (P-gp hemill)	Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði við samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glykópróteini í	Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náðið með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	Þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.	takrólímus ef þörf er á (sjá kafla 4.2 og 4.4).
Lyf sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma t.d.: bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku	Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2).
Hreyfiörvandi lyf: metóklópramíð, címetidín og magnesíum-ál-hýdroxíð	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils).	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náðið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Viðhaldsskammtar af barksterum	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis (sjá kafla 4.4).	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur (sjá kafla 4.2). Fylgist náðið með virkni ígræðis.
Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni	Geta haft áhrif á gildi takrólímus í blóði (hækkað þau eða lækkað) þegar þeir eru gefnir sem meðferð við bráðahöfnun.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur.
Meðferð með veirulyfi með beina verkun (DAA)	Getur haft áhrif á lyfjahvörf takrólímus með breytingum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur, sem tengist úthreinsun lifrabólguveira. Lækkun blóðgilda takrólímus getur komið fyrir. Hins vegar getur CYP3A4-hömlunargeta sumra veirulyfja með beina verkun unnið gegn þessum áhrifum eða leitt til hækkunar á gildum takrólímus í blóði.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur til að tryggja áframhaldandi öryggi og verkun.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun) (sjá kafla 4.4).

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst blóðkalíumhækkun eða aukið blóðkalíumhækkun sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums og notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amílóríðs, tríamterens eða spírónólaktóns) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi eins og trímétóprím og cotrimoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím verkar eins og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amílóríð. Ráðlagt er að fylgjast náðið með kalíum í sermi.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

Takrólímus er þekktur CYP3A4 hemill; lyfjahvörf lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 geta því orðið fyrir áhrifum við samhliða notkun takrólímus.

Helmingunartími ciklósporíns lengist við samhliða notkun takrólímus. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Af þessum ástæðum er samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus ekki ráðlögð og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa fengið ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtóíns í blóði.

Þar sem takrólímus getur dregið úr úthreinsun getnaðarvarnarlyfja er innihalda hormón og leitt til aukinnar útsetningar fyrir hormónum, skal gæta sérstakrar varúðar við val á getnaðarvörn.

Takmörkuð þekking er fyrir hendi um milliverkanir milli takrólímus og statína. Klínískar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf statína séu að mestu óbreytt við notkun samhliða takrólímus.

Í dýratilraunum hefur verið sýnt fram á að takrólímus geti hugsanlega dregið úr úthreinsun og lengt helmingunartíma fentóbarbitals og antipýríns.

Mycofenólsýra. Gæta á varúðar þegar skipt er úr ciklósporíni sem truflar lifrarhringrás mycofenólsýru, í samsettri meðferð, í takrólímus sem er án þessara áhrifa þar sem þetta getur leitt til breytinga á útsetningu fyrir mycofenólsýru. Virk efni sem trufla lifrarhringrás mycofenólsýru geta hugsanlega dregið úr plasmabéttni og verkun mycofenólsýru. Fylgjast ætti með verkun mycofenólsýru þegar skipt er úr ciklósporíni í takrólímus og öfugt.

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Gögn um menn sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Takmarkaðar upplýsingar um líffæraþega benda ekki til aukinnar hættu á aukaverkunum á framgang og lok meðgöngu við meðferð með takrólímus í samanburði við önnur ónæmisbælandi lyf. Hins vegar hefur verið greint frá tilvikum fósturláts. Enn liggja ekki fyrir nein önnur faraldsfræðileg gögn sem máli skipta.

Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru). Hætta er á fæðingu fyrir tímann (< 37 vikur) (tíðni 66 af 123 fæðingum, þ.e. 53,7%; hins vegar sýndu gögn að meirihluti nýburanna var í eðlilegri fæðingarþyngd miðað við getnaðaraldur), sem og blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (tíðni 8 af 111 nýburum, þ.e. 7,2%) sem hins vegar gengur sjálfkrafa til baka.

Takrólímus veldur eiturverkunum á fósturvísa og fóstur hjá rottum og kanínum, við skammta sem valda eiturverkunum hjá móður (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Gögn um menn sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á nýbura skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan þær nota Tacforius.

Frjósemi

Neikvæð áhrif takrólímus á frjósemi karldýra, þ.e. færri sæðisfrumur og minni hreyfigeta, sást hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Takrólímus getur valdið truflunum á sjón og taugakerfi. Þessi áhrif geta aukist ef takrólímus er notað samhliða áfengi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif takrólímus á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Oft er erfitt að greina aukaverkanamynstur af völdum ónæmisbælandi lyfja vegna undirliggjandi sjúkdóms og samhliða notkunar margra lyfja.

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið greint frá (koma fyrir hjá > 10% sjúklinga) eru skjálfti, skert nýrnastarfsemi, blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun, sýkingar, háþrýstingur og svefnleysi.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Eins og þekkt er varðandi önnur öflug ónæmisbælandi lyf er sjúklingum sem fá takrólímus hættara við sýkingum (veiru, bakteríu, sveppa og frumdyra). Sýkingar sem fyrir eru geta versnað. Bæði almennar og staðbundnar sýkingar geta komið fyrir.

Greint hefur verið frá cýtómegalóveirusýkingu, BK veirutengdum nýrnasjúkdómi sem og JC veirutengdri ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum þar á meðal takrólímus forðahylkjum.

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Sjúklingar sem eru á ónæmisbælandi meðferð eru í aukinni hættu á að fá illkynja sjúkdóma. Greint hefur verið frá góðkynja og einnig illkynja æxlum, þ.m.t. EBV tengdum sjúkdómum með eitilfrumnafjölgun og illkynja húðsjúkdómum, í tengslum við meðferð með takrólímus.

Blóð og eitlar

Algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun
Sjaldgæfar:	Storkukvilli, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa, segaöræðakvilli
Mjög sjaldgæfar:	segamyndunarblóðflagnafæðarpurpuri (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próþrombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)
Tíðni ekki þekkt:	rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahráp, rauðalosblóðleysi, daufkyrningafæð með hita

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislík viðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá takrólímus (sjá kafla 4.4).

Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar: Ofhæring

Efnaskipti og næring

Mjög algengar:	Sykursýki, blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun
Algengar:	Efnaskiptablóðsýring, önnur frávik í saltbúskap, blóðnatríumlækkun, ofvökvun (fluid overload), aukning á þvagsýru í blóði, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, minnkuð

Sjaldgæfar: matarlyst, kólesterólhækkun í blóði, blóðfituhækkun, hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfosfatlækkun
Ofþornun, blóðsykurslækkun, of lítið prótein í blóði, blóðfosfathækkun

Geðræn vandamál

Mjög algengar: Svefnleysi
Algengar: Rugl og vistarfíring, þunglyndi, kvíðaeinkenni, ofskynjanir, geðtruflanir, geðlægð, skaptruflanir, martröð
Sjaldgæfar: Geðrof (psychotic disorder)

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur, skjálfti
Algengar: Sjúkdómar í taugakerfi, krampar, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skyntruflanir, skriftruflanir
Sjaldgæfar: Heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilablóðfall, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi
Mjög sjaldgæfar: Ofstæling (hypertonia)
Koma örsjaldan fyrir: Vöðvaslen
Tíðni ekki þekkt: Afturkræft aftara heilakvillaeilkenni

Augu

Algengar: Augnkvilli, þokusýn, ljósfælni
Sjaldgæfar: Drer
Mjög sjaldgæfar: Blinda
Tíðni ekki þekkt: Sjóntaugarkvilli

Eyru og völundarhús

Algengar: Suð fyrir eyrum
Sjaldgæfar: Væg heyrnarskerðing (hypoacusis)
Mjög sjaldgæfar: Skyntaugaheyrnarleysi
Koma örsjaldan fyrir: Heyrnarskerðing

Hjarta

Algengar: Blóðþurrðarsjúkdómar í kransæðum, hraðtaktur
Sjaldgæfar: Hjartabilun, takttruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegilstakttruflanir, hjartavöðvasjúkdómar, þykkun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot
Mjög sjaldgæfar: Vökvasöfnun í gollurshúsi
Koma örsjaldan fyrir: *Torsades de pointes*

Æðar

Mjög algengar: Háþrýstingur
Algengar: Segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar
Sjaldgæfar: Segamyndun í djúpbláæðum útlíma, lost, fleygdrep

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Sjúkdómar í lungnavef (parenchymal lung disorders), mæði, vökvi í brjóstholi (pleural effusion), hósti, kokbólga, nefstífla og bólga
Sjaldgæfar: Öndunarbílun, öndunarfarakvillar, astmi
Mjög sjaldgæfar: Brátt andnauðarheilkenni

Meltingarfæri

Mjög algengar: Niðurgangur, ógleði
Algengar: Einkenni frá meltingarvegi, uppköst, verkir í meltingarvegi og kvið, bólgusjúkdómar í meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, sármyndun eða

Sjaldgæfar: rof í meltingarvegi, skínuholsvökvi, munnbólga og sáramyndun, hægðatregða, einkenni um meltingartruflanir, vindgangur, uppþemba og þan, linar hægðir
Bráð og langvarandi brisbólga, garnalömun, bakflæðissjúkdómur, skert magatæming
Mjög sjaldgæfar: Sýndarblaðra í brisi, væg garnalömun (subileus)

Lifur og gall

Algengar: Gallgangakvillar, skemmdir á lifrarfrumum og lifrabólga, gallteppa og gula
Mjög sjaldgæfar: Lifrarsjúkdómur vegna bláæðastíflu, segamyndun í lifrarslagæð
Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, kláði, skalli, þrymlabólur, aukin svitamyndun
Sjaldgæfar: Húðbólga, ljósnæmi
Mjög sjaldgæfar: Eitrunardrep í húðþekju (Lyells heilkenni)
Koma örsjaldan fyrir: Stevens-Johnson heilkenni

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Liðverkir, bakverkur, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar: Sjúkdómar í liðum
Mjög sjaldgæfar: Minnkun hreyfanleika

Nýru og þvaghæri

Mjög algengar: Skert nýrnastarfsemi
Algengar: Nýrnabilun, bráð nýrnabilun, nýrnasjúkdómar vegna eitrunar, drep í nýrnápíplum, þvaghæraquillar, þvaghærrö, einkenni frá blöðru og þvagrás
Sjaldgæfar: Rauðalos-þvageitrunarheilkenni, alger þvaghærrö
Koma örsjaldan fyrir: Nýrnasjúkdómar, blæðandi blöðrubólga

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar: Tíðaverkir og blæðingar frá legi

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, þjúgur, truflun á líkamshitaskynjun
Sjaldgæfar: Inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, bilun í mörgum líffærum, þyngsli fyrir brjósti, hitaóþol
Mjög sjaldgæfar: Byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti
Koma örsjaldan fyrir: Aukning á fituvef

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar: Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Algengar: Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning
Sjaldgæfar: Hækkun á amýlasa í blóði, óeðlileg hjartalínurit, niðurstöður mælinga á hjartslætti og púls óeðlilegar, þyngdartap, aukning á laktat dehydrogenasa í blóði
Koma örsjaldan fyrir: Óeðlilegar niðurstöður hjartaómskoðunar, lenging QT-bils á hjartalínuriti

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

Algengar: Ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)

Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form og forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Nokkur tilfelli líffærahöfnunar hafa átt sér stað í tengslum við það (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi upplýsingum).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá verk í útlimum í nokkrum birtum tilvikaskýrslum sem hluta af verkjaheilkenni af völdum kalsíneurín hemla (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Þetta lýsir sér yfirleitt sem tvíhliða og samhverfur, verulegur, verkur í neðri útlimum sem leiðir upp á við og gæti tengst hærrí skammti en meðferðarskammti af takrólímusi. Þetta heilkenni gæti svarað minnkun skammts af takrólímusi. Í sumum tilvikum var nauðsynlegt að skipta í annað ónæmisbælandi lyf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun er takmörkuð. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem ofskömmun átti sér stað fyrir slysi; einkenni hafa verið m.a. skjálfti, höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfgi og hækkun á þéttni köfnunarefnis úr þvagefni í blóði, kreatíníns í sermi og alanín amínótransferasa.

Engin sértæk mót efni gegn takrólímusi eru fáanleg. Ef ofskömmun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

Vegna mikils sameindabunga, lítils vatnsleysanleika og verulegrar bindingar við rauð blóðkorn og prótein í plasma, er gert ráð fyrir að ekki sé hægt að skilja takrólímusi úr blóði. Hjá einstaka sjúklingum með mjög háa þéttni í plasma hefur blóðsíun eða blóðhimnusíun (haemo-diafiltration) haft áhrif til lækkunar á þéttni er olli eitúráhrifum. Ef um eitrun af völdum inntöku er að ræða gæti reynst gagnlegt að beita magaskolon og/eða aðsogsefnum (s.s. lyfjakolum), ef það er gert stuttu eftir inntöku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, kalsíneurínhemlar, ATC-flokkur: L04AD02

Verkunarháttur

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímusi vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímusi fléttan binst kalsíneuríni á sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því, sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna frumuboðagena.

Takrólímusi er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.

Takrólímusi hindrar einkum myndun frumudrepandi eítílfrumna, sem bera meginábyrgð á höfnun við ígræðslu. Takrólímusi bælir virkjun T-fruma og fjölgun B-fruma sem er háð T-hjálparfrumum, sem og myndun eítílfrumuboðefna (svo sem interleukíns-2, -3, og γ -interferóns) og tjáningu interleukín-2-viðtakans.

Niðurstöður klínískra rannsókna sem gerðar voru með takrólímusi gefið sem takrólímusi forðahylki einu sinni á sólarhring

Lifrarígræðsla

Samanburður á verkun og öryggi takrólímusi forðahylkja og takrólímusi hylkja með hraða losun, báðum í samsettri meðferð með barksterum, var gerður hjá 471 lifrarþega sem var að gangast undir lifrarígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestrar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 32,6% hjá hópnum sem fékk takrólímusi forðahylki (N = 237) og 29,3% hjá hópnum

sem fékk takrólímus hylki með hraða losun (N = 234). Munur milli meðferðanna (takrólímus forðahylki – takrólímus hylki með hraða losun) var 3,3% (95% öryggisbil [-5,7%, 12,3%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 89,2% fyrir takrólímus forðahylki og 90,8% fyrir takrólímus hylki með hraða losun. Í armi rannsóknarinnar sem fékk takrólímus forðahylki dóu 25 sjúklingar (14 kvenkyns, 11 karlkyns) og í arminum sem fékk takrólímus hylki með hraða losun dóu 24 sjúklingar (5 kvenkyns, 19 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 85,3% fyrir takrólímus forðahylki og 85,6% fyrir takrólímus hylki með hraða losun.

Nýrnaígræðsla

Samanburður á verkun og öryggi takrólímus forðahylkja og takrólímus hylkja með hraða losun, báðum í samsettri meðferð með mýcófénólatmofetíli og barksterum, var gerður hjá 667 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni bráðrar höfnunar staðfestar með vefjasýni, á fyrstu 24 vikunum eftir ígræðsluna var 18,6% hjá hópnum sem fékk takrólímus forðahylki (N = 331) og 14,9% hjá hópnum sem fékk takrólímus hylki með hraða losun (N = 336). Munur milli meðferðanna (takrólímus forðahylki – takrólímus hylki með hraða losun) var 3,8% (95% öryggisbil [-2,1%, 9,6%]). Tólf mánaða lifun sjúklinga var 96,9% fyrir takrólímus forðahylki og 97,5% fyrir takrólímus hylki með hraða losun. Í armi rannsóknarinnar sem fékk takrólímus forðahylki dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns, 7 karlkyns) og í arminum sem fékk takrólímus hylki með hraða losun dóu 8 sjúklingar (3 kvenkyns, 5 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 91,5% fyrir takrólímus forðahylki og 92,8% fyrir takrólímus hylki með hraða losun.

Samanburður á verkun og öryggi takrólímus hylkja með hraða losun, cíclósporíns og takrólímus forðahylkja, öllum í samsettri meðferð með basiliximab upphafsmótefnamedferð, mýcófénólatmofetíli og barksterum, var gerður hjá 638 nýrnaþegum sem voru að gangast undir nýrnaígræðslu í fyrsta sinn. Tíðni meðferðarbrests að 12 mánuðum liðnum (skilgreinds sem andlát sjúklings, missir ígrædds líffæris, bráð höfnun staðfest með vefjasýni, eða eftirfylgni brást) var 14% í hópnum sem fékk takrólímus forðahylki (N = 214), 15,1% í hópnum sem fékk takrólímus hylki með hraða losun (N = 212) og 17,0% í cíclósporín hópnum (N = 212). Munur milli meðferðanna (takrólímus forðahylki – cíclósporín) var -3,0% (95,2% öryggisbil [-9,9%, 4,0%]) fyrir takrólímus forðahylki á móti cíclósporíni og -1,9% (takrólímus hylki með hraða losun – cíclósporín) 95,2% öryggismörk [-8,9%, 5,2%]) fyrir takrólímus hylki með hraða losun á móti cíclósporíni. Tólf mánaða lifun sjúklinga var 98,6% fyrir takrólímus forðahylki, 95,7% fyrir takrólímus hylki með hraða losun og 97,6% fyrir cíclósporín. Í armi rannsóknarinnar sem fékk takrólímus forðahylki dóu 3 sjúklingar (allir karlkyns), í arminum sem fékk takrólímus hylki með hraða losun dóu 10 sjúklingar (3 kvenkyns, 7 karlkyns) og í cíclósporín arminum dóu 6 sjúklingar (3 kvenkyns, 3 karlkyns). Tólf mánaða lifun ígrædds líffæris var 96,7% fyrir takrólímus forðahylki, 92,9% fyrir takrólímus hylki með hraða losun og 95,7% fyrir cíclósporín.

Verkun og öryggi takrólímus hylkja með hraða losun tvisvar á sólarhring við frumígræðslu líffæra.

Í framsýnum (prospective) rannsóknum voru takrólímus hylki með hraða losun til inntöku rannsökuð við frumónæmisbælingu hjá um það bil 175 sjúklingum eftir lungna-, 475 sjúklingum eftir bris- og 630 sjúklingum eftir garnaígræðslu. Almennir virðist aukaverkanamynstur takrólímus hylkja með hraða losun til inntöku í þessum birtu rannsóknum vera svipað og greint var frá í stóru rannsóknunum, þar sem takrólímus hylki með hraða losun voru notuð sem aðalmeðferð við lifrar-, nýrna- og hjartaígræðslu. Niðurstöður er varða virkni samkvæmt stærstu rannsóknunum fyrir hverja ábendingu fyrir sig eru teknar saman hér fyrir neðan.

Lungnaígræðsla

Milligreining í nýrri fjölsetra rannsókn þar sem notuð voru takrólímus hylki með hraða losun til inntöku fjallaði um 110 sjúklinga sem gengust undir slembiröðun 1:1 og fengu annaðhvort takrólímus eða cíclósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfellt innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,01 til 0,03 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,05 til 0,3 mg/kg/sólarhring. Lægri tíðni bráðhöfnunartilvika kom fram hjá sjúklingum sem fengu takrólímus í samanburði við þá sem fengu cíclósporín (11,5% samanborið við 22,6%) og lægri tíðni

langvinnrar höfnunar, heilkenni stíflumyndandi berkjungabólgu (bronchiolitis obliterans syndrome) (2,86% samanborið við 8,57%) kom fram á fyrsta árinu eftir ígræðslu. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 80,8% í takrólímus hópnum og 83% í ciklósporín hópnum.

Í annarri slembiraðaðri rannsókn voru 66 sjúklingar sem fengu takrólímus samanborið við 67 sjúklinga sem fengu ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,025 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,15 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun þar til æskilegri lágbéttni, 10 til 20 ng/ml, var náð. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 83% í takrólímus hópnum og 71% í ciklósporín hópnum og lifunarhlutfall eftir 2 ár var annars vegar 76% og hins vegar 66%. Bráðahöfnunartilvik á hverja 100 sjúklingadaga voru færri að tölugildi í takrólímus hópnum (0,85 tilvik) en í ciklósporín hópnum (1,09 tilvik). Stíflumyndandi berkjungabólga kom fram hjá 21,7% sjúklinga í takrólímus hópnum samanborið við 38,0% sjúklinga í ciklósporín hópnum ($p=0,025$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með ciklósporíni ($n=13$) þurftu að skipta yfir á takrólímus, en sjúklingar sem fengu meðferð með takrólímus og þurftu að skipta yfir í ciklósporín ($n=2$) ($p=0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg. 1995; 60:580).

Í annarri tvísetra rannsókn var 26 sjúklingum slembiraðað í hóp sem fékk takrólímus og 24 sjúklingum í hóp sem fékk ciklósporín. Meðferð með takrólímus var hafin með samfelldu innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,05 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku gefið í skömmtum 0,1 til 0,3 mg/kg/sólarhring með áframhaldandi skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 12 til 15 ng/ml. Lifunarhlutfall eftir 1 ár var 73,1% í takrólímus hópnum samanborið við 79,2% í ciklósporín hópnum. Fjöldi þeirra sem fengu ekki einkenni bráðahöfnunar var meiri í takrólímus hópnum eftir 6 mánuði (57,7% samanborið við 45,8%) og 1 ári eftir lungnaígræðslu (50% samanborið við 33,3%).

Í rannsóknunum þremur kom fram svipað lifunarhlutfall. Tíðni bráðahöfnunar var lægri að tölugildi við notkun takrólímus í öllum þremur rannsóknunum og í einni rannsókninni var greint frá marktækt lægri tíðni heilkennis stíflumyndandi berkjungabólgu við notkun takrólímus.

Brisígræðsla

Fjölsetra rannsókn þar sem notuð voru takrólímus hylki með hraða losun til inntöku með þátttöku 205 sjúklinga sem gengust undir bris- og nýrnaígræðslu samtímis og slembiraðað var á takrólímus ($n=103$) eða ciklósporín ($n=102$). Upphafsskammtur af takrólímus til inntöku samkvæmt rannsóknaráætlun var 0,2 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 8 til 15 ng/ml á degi 5 og 5 til 10 ng/ml eftir 6. mánuð. Lifunarhlutfall briss eftir 1 ár var marktækt hærra með takrólímus: 91,3% samanborið við 74,5% með ciklósporíni ($p<0,0005$), lifunarhlutfall ígrædds nýra var svipað í báðum hópum. Alls skiptu 34 sjúklingar um meðferð af ciklósporíni yfir á takrólímus, en aðeins 6 sjúklingar sem fengu takrólímus þörfuðust annars konar meðferðar.

Garnaígræðsla

Í birtum upplýsingum um klíníska reynslu hjá einu setri varðandi notkun takrólímus hylkja með hraða losun til inntöku við frummeðferð eftir garnaígræðslu kemur fram að lifunarhlutfall 155 sjúklinga (65 eingöngu garnir, 75 lifur og garnir og 25 mörg líffæri) sem fengu takrólímus og prednisón var 75% eftir 1 ár, 54% eftir 5 ár og 42% eftir 10 ár. Fyrstu árin var upphafsskammtur af takrólímus til inntöku 0,3 mg/kg/sólarhring. Árangur varð sífellt betri með aukinni reynslu á 11 árum. Ýmsar nýjungar, svo sem tækni við að greina snemma Epstein-Barr (EBV) og CMV sýkingar, beinmergsaukning, stuðningsmeðferð með interleukín-2 hemlinum daklízumab, lægri upphafsskammtar af takrólímus með æskilegri lágbéttni 10 til 15 ng/ml og síðast geislun ósamgena líffæris, eru taldar hafa átt þátt í að bæta árangur við þessa ábendingu með tímanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Sýnt hefur verið fram á hjá mönnum að takrólímus getur frásogast frá meltingarveginum öllum. Takrólímus frásogast venjulega hratt. Tacforius er í lyfjaformi með forðaverkun sem leiðir til þess að takrólímus frásogast hægt eftir inntöku og meðaltími þar til hámarksþéttni í blóði (C_{max}) er náð er um 2 klst. (t_{max}).

Frásog er mismunandi og meðal aðgengi takrólímus eftir inntöku (takrólímus hylki í lyfjaformi með hraða losun) er á bilinu 20% - 25% (einstaklingsbundið bil hjá fullorðnum sjúklingum 6% - 43%). Aðgengi takrólímus hylkja með forðaverkun eftir inntöku minnkaði þegar það var gefið eftir máltíð. Bæði hraði og umfang frásogs takrólímus hylkja með forðaverkun minnkaði þegar það var gefið með máltíð.

Gallflæði hefur ekki áhrif á frásog takrólímus og því er hægt að hefja meðferð með Tacforius til inntöku.

Sterkt samband er á milli AUC og lágþéttni í heilblóði fyrir takrólímus hylki með forðaverkun við jafnvægi. Eftirlit með lágþéttni í heilblóði gefur því góða hugmynd um altæka útsetningu (exposure).

Dreifing

Dreifingu takrólímus eftir innrennsli í bláæð hjá mönnum má lýsa sem tvífasa.

Í blóðrásinni binst takrólímus sterklega rauðum blóðkornum sem leiðir til dreifingarhlutfalls sem er um það bil 20:1, þéttni í heilblóði/þéttni í plasma. Í plasma er takrólímus að verulegu leyti bundið (>98,8%) plasmapróteinum, aðallega albúmíni í sermi og α - 1-sýru glýkópróteinum.

Takrólímus dreifist verulega mikið um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi samkvæmt þéttni í plasma er um það bil 1.300 l (heilbrigðir einstaklingar). Samsvarandi niðurstöður byggðar á heilblóði eru að meðaltali 47,6 l.

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450-3A4 (CYP3A4) og sýtókróm P450-3A5 (CYP3A5). Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því stuðla umbrotsefni ekki að lyfhrifum takrólímus.

Útskilnaður

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalheildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartaþegum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6,7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.

Helmingunartími takrólímus er langur og breytilegur. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalhelmingunartíminn í heilblóði um það bil 43 klst.

Eftir innrennsli í bláæð og inntöku takrólímus sem merkt er með ^{14}C , skilst megnið af geislavirkninni út með hægðum. Um það bil 2% af geislavirkninni voru skilin út með þvagi. Innan við 1% af óbreyttu takrólímus fannst í þvagi og hægðum, sem bendir til að takrólímus sé næstum alveg umbrotið fyrir brotthvarf. Brotthvarf fer aðallega fram með galli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og baviönnum voru nýru og bris þau líffæri sem aðallega urðu fyrir eituráhrifum. Hjá rottum olli takrólímus eiturverkunum á taugakerfið og augu. Eiturverkanir á hjarta, sem gengu til baka, sáust hjá kanínum eftir gjöf takrólímus í bláæð.

Hjá sumum dýrategundum hefur sést lenging á QT-bili þegar takrólímus var gefið með hröðu innrennsli/skjótri inndælingu (bolus) í skammti frá 0,1 til 1,0 mg/kg. Hámarksblóðþéttni sem náðist með þessum skömmtum var yfir 150 ng/ml sem er meira en 6-falt hærri en meðalhámarksþéttni sem komið hefur fram með takrólímus forðahylkja við klíniska ígræðslu líffæra.

Eituráhrif á fósturvísa og fóstur komu fram hjá rottum og kanínum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdýri. Hjá rottum kom fram neikvæð áhrif á æxlun hjá kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturverkunum, og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis voru skert.

Hjá rottum hafði takrólímus neikvæð áhrif á frjósemi karldýra að því leyti að sæðisfjöldi og hreyfanleiki minnkaði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hylkið inniheldur

Etýlsellulósa
Hýpromellósa 2910
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 forðahylki, hörð

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

Títantvíoxíð (E 171)

Matarlím

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

Títantvíoxíð (E 171)

Svart járnnoxíð (E 172)

Ponceau 4R (E 124)

Matarlím

Prentblek

Skellakk

Própýlenglýkól

Svart járnnoxíð (E 172)

Kalíumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Takrólímus er ósamrýmanlegt við PVC (pólývínýlklóríð). Slöngur, sprautur og önnur áhöld sem notuð eru til að útbúa dreifu úr innihaldi Tacforius hylkis mega ekki innihalda PVC.

6.3 Geymsluþol

Tacforius 0,5 mg / 1 mg forðahylki, hörð

2 ár

Tacforius 3 mg / 5 mg forðahylki, hörð

30 mánuðir

Eftir að álumbúðir eru opnaðar: 1 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæ PVC/PVDC álþynna eða rifgötuð stakskammtaþynna sem pakkað er í álpoka með þurrkefni og inniheldur 10 hylki á hverju þynnusjaldi.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg hörð forðahylki

Pakkningastærðir: 30, 50 og 100 hörð forðahylki í þynnum eða 30x1, 50x1 og 100x1 hörð forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Tacforius 1 mg hörð forðahylki

Pakkningastærðir: 30, 50, 60 og 100 hörð forðahylki í þynnum eða 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 hörð forðahylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Byggt á ónæmisbælandi áhrifum takrólímus skal forðast innöndun eða beina snertingu við húð eða slímhúðir á duftinu í hylkjunum. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húðina og skola auga eða augu sem efnið kemst í snertingu við.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Tacforius 0,5 mg hörð forðahylki

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 hörð forðahylki

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 hörð forðahylki

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 hörð forðahylki

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. desember 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. ágúst 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

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

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

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 0,5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30x1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50x1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100x1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tacforius 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁLPOKI

1. HEITI LYFS

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tacforius 1 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30x1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50x1 forðahylki, hart
60 forðahylki, hörð
60x1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100x1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tacforius 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Tacforius 1 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁLPOKI

1. HEITI LYFS

Tacforius 1 mg forðahlki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 3 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30x1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50x1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100x1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tacforius 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁLPOKI

1. HEITI LYFS

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 5 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og ponceau 4R. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðahylki, hörð
30x1 forðahylki, hart
50 forðahylki, hörð
50x1 forðahylki, hart
100 forðahylki, hörð
100x1 forðahylki, hart

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar einu sinni á sólarhring.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tacforius 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁLPOKI

1. HEITI LYFS

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð
takrólímus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið öll hylkin innan 1 árs frá því að álumbúðir eru opnaðar og fyrir fyrningardagsetninguna.

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar einu sinni á sólarhring.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tacforius 0,5 mg forðahylki, hörð

Tacforius 1 mg forðahylki, hörð

Tacforius 3 mg forðahylki, hörð

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð

takrólímus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tacforius og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tacforius
3. Hvernig nota á Tacforius
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tacforius
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tacforius og við hverju það er notað

Tacforius inniheldur virka efnið takrólímus. Það er ónæmisbælandi lyf. Eftir líffæraígræðslu (lifur, nýra) reynir ónæmiskerfi líkamans að hafna líffærinu. Tacforius er notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gera líkamanum kleift að samþykkja ígrædda líffærið.

Einnig getur verið að Tacforius sé notað við yfirstandandi höfnun ígræddrar lifrar, nýra, hjarta eða annars líffæris þegar fyrri meðferð var ekki nægjanleg til að stjórna ónæmissvörun eftir ígræðslu.

Tacforius er notað handa fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Tacforius

Ekki má nota Tacforius

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir sírólímus eða einhverju makrólíð-sýklalyfi (t.d. eryþrómycíni, claritrómýcíni, jósamýcíni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Takrólímus hylki með hraða losun (t.d. Tacni) og Tacforius forðahylki innihalda bæði virka efnið takrólímus. Hins vegar eru Tacforius forðahylki tekin einu sinni á sólarhring en hylki með hraða losun eru tekin tvisvar sinnum á sólarhring. Það er vegna þess að Tacforius hylki gefa færi á lengri losunartíma (losun er hægari á lengri tíma). Tacforius forðahylki og takrólímus hylki með hraða losun má ekki nota í staðinn fyrir hvort annað.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Tacforius er notað:

- ef þú ert að taka einhver lyf sem nefnd eru hér fyrir neðan í „Notkun annarra lyfja samhliða Tacforius“
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóma

- ef þú ert með niðurgang í meira en einn dag
- ef þú ert með slæman kviðverk með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum
- ef breyting er á rafvirkni í hjartanu sem kallast „QT-lenging“
- ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir í minnstu æðar líkamans, sem kallast segaöræðakvilli/ blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun / blóðlýsuþvageitrunarheilkenni. Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni eins og hita, marbletti undir húðina (sem geta litið út eins og rauðar doppur), óútskýrða þreytu, rugl, gulnun húðar eða augna, minnkuð þvaglát, sjóntap eða krampa (sjá kafla 4). Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá þessi einkenni aukist.

Forðist notkun náttúruylfja, t.d. jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*) eða einhverra annarra náttúruylfja, þar sem þau geta haft áhrif á verkun og skammt Tacforius sem nauðsynlegt er að fá. Ef þú ert í vafa skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur einhver náttúruylf.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga Tacforius skammtinn.

Þú skalt hafa reglulega samband við lækinn. Annað slagið getur læknirinn þurft að taka blóðprufu eða þvagprufu, gera rannsókn á hjartastarfsemi eða mæla sjón til að ákveða réttan skammt af Tacforius.

Þú skalt takmarka veru þína í sól og útfjólubláu ljósi, meðan þú ert að nota Tacforius. Ástæðan er sú að ónæmisbælandi lyf geta aukið hættu á húðkrabbameini. Þú skalt klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum sólarvarnstuðli.

Varúðarráðstafanir við meðhöndlun:

Forðast skal beina snertingu við hluta líkamans, eins og húð eða augu, eða innöndun á duftinu í hylkjunum. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húð og augu.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Tacforius handa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tacforius

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er mælt með notkun Tacforius samhliða cýklósporíni (annað lyf sem notað er til að fyrirbyggja höfnun ígrædds líffæris).

Ef þú þarft að hitta annan lækni en sérfræðinginn í líffæraígræðslum skaltu láta lækinn vita að þú sért í meðferð með takrólímus. Læknirinn gæti þurft að ráðfæra sig við sérfræðinginn um það hvort þú eigir að nota annað lyf sem gæti hækkað eða lækkað gildi takrólímus í blóðinu.

Önnur lyf sem þú notar geta haft áhrif á blóðþéttni Tacforius og Tacforius getur haft áhrif á blóðþéttni annarra lyfja sem notuð eru og því getur þurft að gera hlé á meðferðinni, stækka eða minnka skammta Tacforius.

Hækkanir á gildum takrólímus í blóði hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan þeir taka önnur lyf. Það gæti leitt til alvarlegra aukaverkana eins og vandamála í nýrum, taugakerfi og hjartsláttartruflana (sjá kafla 4).

Áhrif á gildi Tacforius í blóði geta komið fram mjög stuttu eftir að meðferð með öðru lyfi er hafin og því gæti þurft að fylgjast reglulega með blóðgildum Tacforius á fyrstu dögum meðferðar með öðru lyfi, og svo reglulega á meðan meðferð með öðru lyfi stendur yfir. Sum önnur lyf geta valdið lækun á gildum takrólímus í blóði, sem gæti aukið hættuna á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu. Einkum skaltu segja læknum ef þú er að nota eða hefur nýlega notað lyf svo sem:

- sveppalyf og sýklalyf, einkum svokölluð makrólíð sýklalyf sem notuð eru við sýkingum, t.d. ketókónazól, flúkónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól, klótrímazól, ísavúkónazól,

- mikónazól, caspófúngín, telitrómýcín, erýtrómýcín, klaritrómýcín, jósamýcín, azitrómýcín, rífampicín, rifabútín, ísónfazið og flúcloxacillín
- letermovír, notað til koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum CMV (manna cýtómegalóveiru)
- HIV próteasa hemla (t.d. ritónavír, nelfinavír, saquinavír), lyfjaörvann cobicistat og samsettar töflur eða HIV-bakritahemla sem ekki eru núkleósíð (efavírenz, etravírín, nevirapín), notað til meðferðar á HIV sýkingu
- HCV próteasa hemla (t.d. telaprevír, boceprevír, samsetninguna ombitasvír/paritaprevír/ritónavír með eða án dasabúvírs, elbasvír/grazóprevír, og glecaprevír/pírbrentasvír), notað til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu
- nilotiníb og imatiníb, idelalisíb, ceritiníb, crízótiníb, apalútamíð, enzalútamíð eða mítótan (notað við ákveðnum tegundum krabbameins)
- mycofenólsýru notuð til að bæla ónæmiskerfið til að koma í veg fyrir höfnun ígræðslu
- lyf við magasári og bakflæði (t.d. ómeprazol, lansóprazol eða címetidín)
- uppsölulyf, notað við ógleði og uppköstum (t.d. metóclópramíð)
- cisapríð eða sýrubindandi magnesíum-ál-hýdroxíð, notað við brjóstsviða
- getnaðarvarnartöflur og aðra hormónameðferð með etínýlestradíóli, hormónameðferð með danazóli
- lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum (t.d. nífedipín, nícardipín, díltíazem og verapamíl)
- lyf við hjartsláttaróreglu (amíódarón)
- lyf sem kölluð eru statín sem notuð eru til meðferðar á hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum
- carbamazepín, fenýtóín eða fenóbarbital sem notuð eru við flogaveiki
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum)
- metamízól, notað við verkjum og hita
- barksterana prednisólón og metýlprednisólón sem tilheyra flokki barkstera sem notaðir eru við bólgu eða til að bæla niður ónæmiskerfið (t.d. við höfnun ígræðslu)
- nefazódón sem notað er við þunglyndi
- náttúruulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) eða eru unnin úr *Schisandra sphenanthera*.

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð við lifrabólgu C. Lyfjameðferðin við lifrabólgu C gæti breytt lifrarstarfsemi þinni og haft áhrif á gildi takrólímus í blóði. Gildi takrólímus í blóði geta lækkað eða hækkað eftir því hvaða lyfjum við lifrabólgu C hefur verið ávísað. Læknirinn gæti þurft að fylgjast náið með gildum takrólímus í blóðinu og gera viðeigandi breytingar á Tacrolimus-skammtinum eftir að þú byrjar í meðferð við lifrabólgu C.

Segðu læknum frá því ef þú tekur eða þarft að taka íbúprófen (notað við hita, bólgu og verkjum), sýklalyf (cotrimoxazol, vankómýsín eða amínóglýkósíðsýklalyf á borð við gentamísín), amfótericín B (notað við sveppasýkingum) eða veirulyf (notuð við veirusýkingum, t.d. acýklóvír, ganciklóvír, cídófovír, foskarnet). Þessi lyf geta valdið því að nýrnakvillar og kvillar í taugakerfi versna ef þau eru tekin með Tacforius.

Láttu lækinn vita ef þú tekur sírólímus eða everólímus. Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá segaöræðakvilla, blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni aukist (sjá kafla 4).

Læknirinn þarf einnig að vita ef þú ert að nota kalíumuppbót eða ákveðin þvagræsilyf notuð við hjartabilun, háþrýstingi eða nýrnasjúkdómum (t.d. amflóríð, tríamteren, eða spírónólaktón) eða sýklalyfin trímétóprím eða cotrimoxazol sem geta aukið magn kalíums í blóði, bólgueyðandi gígтарыf (t.d. íbúprófen) notað við hita, bólgu og verkjum, segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) eða sykursýkislyf til inntöku, meðan þú ert að nota Tacforius.

Ef þú þarft að fara í einhverja bólusetningu skaltu segja læknum frá því áður.

Notkun Tacforius með mat eða drykk

Forðist neyslu greipaldins (einnig sem greipaldinsafa) meðan á meðferð með Tacforius stendur, þar sem það getur haft áhrif á þéttni þess í blóðinu.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Takrólímus berst út í brjóstamjólki. Því skaltu ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Tacforius.

Akstur og notkun véla

Þú mátt hvorki aka né nota tæki eða vélar ef þú finnur fyrir sundli eða syfju eða átt í erfiðleikum með að sjá skýrt eftir að hafa tekið Tacforius. Þessi einkenni koma oftast ef þú neytir einnig áfengis.

Tacforius inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Tacforius 5 mg hylki innihalda ponceau 4R

Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Tacforius

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi. Einungis lækningin, með reynslu af meðferð líffæraþega, má ávísa þér lyfinu.

Fullvissaðu þig alltaf um að þú sért að fá sama takrólímus lyf í hvert skipti sem þú leysir út lyfseðilinn nema sérfræðingur í líffæraígræðslum hafi samþykkt að skipta yfir í annað takrólímus lyf. Taktu lyfið einu sinni á sólarhring. Ef útlit lyfsins er ekki það sama og venjulega, eða ef skammtafyrirmæli hafa breyst, skaltu hafa samband við lækningunni eða lyfjafræðing svo fljótt sem auðið er til þess að ganga úr skugga um að þú sért með rétt lyf.

Upphafsskammtur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris verður ákvarðaður af lækningunni og reiknaður út frá líkamspunga þínum. Upphafsskammtur eftir ígræðslu er venjulega á bilinu

0,10 - 0,30 mg fyrir hvert kg líkamspunga á sólarhring

ákvarðað eftir því hvert ígrædda líffærið er. Nota skal sama skammt þegar höfnun líffæris er meðhöndluð.

Skammtur fer eftir almennu ástandi þínu og öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem þú notar.

Eftir að meðferð með Tacforius er hafin mun lækningin láta taka tíðar blóðprufur til að ákvarða réttan skammt. Síðan mun lækningin óska reglulega eftir blóðprufu til að ákveða réttan skammt og til að aðlaga skammta öðru hverju. Lækningin mun venjulega minnka skammta Tacforius þegar ástand þitt er orðið stöðugt. Lækningin mun segja þér nákvæmlega hve mörg hylki þú átt að taka inn.

Þú verður að nota Tacforius á hverjum degi, svo lengi sem þú þarfnast ónæmisbælingar, til að koma í veg fyrir höfnun ígrædda líffærisins. Þú skalt hafa reglulega samband við lækningunni.

Tacforius á að taka inn einu sinni á sólarhring, að morgni. Taktu Tacforius á fastandi maga eða 2-3 klukkustundum eftir máltíð. Bíddu í að minnsta kosti í 1 klukkustund fram að næstu máltíð. Taktu hylkið strax og það er tekið úr þynuspjaldinu. Hylkin á að gleypa **heil** með glasi af vatni. Ekki má gleypa þurrkefnið sem er í álpokanum.

Ef notaður er stærri skammtur af Tacforius en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið of mörg hylki fyrir slysi skaltu hafa samband við lækningunni eða næstu bráðamóttöku tafarlaust.

Ef gleymist að nota Tacforius

Ef þú hefur gleymt að taka Tacforius hylkin að morgni áttu að taka þau inn eins fljótt og hægt er sama daginn. Ekki á að tvöfalda skammt næsta morgun.

Ef hætt er að nota Tacforius

Ef meðferð með Tacforius er hætt aukast líkur á höfnun ígrædda líffærisins. Þú átt ekki að hætta meðferð nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tacforius dregur úr varnarviðbrögðum líkamans (ónæmiskerfið), sem verður ekki eins vel í stakk búinn til að verjast sýkingum. Þess vegna getur verið að þú fáið frekar sýkingar á meðan þú tekur Tacforius.

Sumar sýkingar geta verið alvarlegar eða banvænar og geta verið af völdum baktería, veira, sveppa, sníkla, eða aðrar sýkingar.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum sýkingar:

- Hiti, hósti, hálssærindi, slappleiki eða almenn vanlíðan
- Minnisleysi, erfiðleikar með að hugsa, erfiðleikar með gang eða blinda – þetta getur komið vegna alvarlegrar sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga).

Alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fram eru m.a. ofnæmi og ofnæmislost. Tilkynnt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð með Tacforius.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum eða ef þig grunar að þær séu til staðar:

Alvarlegar algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Rof á meltingarvegi: slæmur kviðverkur með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum.
- Ófullnægjandi starfsemi ígrædds líffæris.
- Þokusýn.

Alvarlegar sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Segaræðakvilli (skemmdir í minnstu æðar líkamans) þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni, sjúkdómur með eftirfarandi einkennum: lítil eða engin þvaglosun (bráð nýrnabilun), mikil þreyta, gulnun húðar eða augna (gula) og óeðlilegt mar eða blæðing og merki um sýkingu.

Alvarlegar mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum):

- Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun: sjúkdómur sem felur í sér að skemmdir verða í minnstu æðum líkamans og einkennist af hita og marblettum undir húð, sem geta litið út eins og rauðir dílar á stærð við nálarodd, með eða án óútskýrðrar mikillar þreytu, rugls, gulfunar í húð eða augum (gulu), með einkennum bráðrar nýrnabilunar (lítill eða engin þvaglosun), sjóntaps og krampa.
- Húðþekjudrepslos: fleiður eða blöðrur á húð eða slímhúðum, rauð bólgin húð sem getur losnað af stórum hlutum líkamans.
- Blinda.

Alvarlegar aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Stevens-Johnson heilkenni: óútskýrður verkur víða í húð, þroti í andliti, alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blöðrumyndun í húð, munn, augum og á kynfærum, ofsakláði, bólga í tungu, rauð eða fjólublá húðútbrot sem dreifa sér, húðflögun.

- Margbreytilegur sleglahraðtaktur (*Torsades de pointes*): breyting á hjartsláttartíðni sem getur verið með einkennum eða án einkenna, svo sem brjóstverk (hjartaöng), yfirliði, svima eða ógleði, hjartsláttarónotum (fundið fyrir hjartslætti) og erfiðleikum við öndun.

Alvarlegar aukaverkanir – tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdyra): langvinnur niðurgangur, sótthiti og særindi í hálsi.
- Tilkynt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð sem afleiðingu ónæmisbælingar.
- Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (verulega mikil fækkun rauðra blóðkorna), rauðalosblóðleysis (fækkun rauðra blóðkorna vegna óeðlilegs niðurbrots ásamt þreytu) og daufkyrningafæðar með sótthita (fækkun ákveðinnar gerðar hvítra blóðkorna sem bregðast við sýkingum, ásamt hita). Ekki er nákvæmlega þekkt hversu oft þessar aukaverkanir koma fram. Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir eftirfarandi einkennum, eftir því hversu alvarlegt ástandið er: þreyta, sinnuleysi, óeðlilega fól húð (fólvi), mæði, sundl, höfuðverkur, brjóstverkur og hand- og fótuldí.
- Tilvik kyrningaleysis (veruleg fækkun hvítra blóðkorna ásamt sárum í munni, hita og sýkingu/-um). Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir skyndilegum hita, kuldahrolli og hálssærindum.
- Ofnæmis- og bráðaofnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum: skyndileg útbrot með kláða (ofsakláði), bólga í höndum, fótum, ökkulum, andliti, vörum, munni eða hálsi (sem getur valdið kyngingarerfiðleikum eða öndunarerfiðleikum), og þér getur fundist vera að líða yfir þig.
- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni: höfuðverkur, rugl, skapsveiflur, krampar og sjóntruflanir. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, sem sumir sjúklingar í meðferð með takrólímusi hafa greint frá.
- Sjóntaugarkvilli (afbrigðileiki í sjóntaug): sjónvandamál, t.d. þokusýn, breytingar á litasjón, erfiðleikar við að greina smáatriði eða takmarkað sjónsvið.

Eftirtaldar aukaverkanir geta líka komið fram eftir gjöf Tacforius og geta verið alvarlegar:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðsýkurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun
- Svefnörðugleikar
- Skjálfti, höfuðverkur
- Háþrýstingur
- Óeðlileg lifrarpróf
- Niðurgangur, ógleði
- Skert nýrnastarfsemi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun blóðkorna (blóðflagna, rauðra eða hvítra blóðkorna), fjölgun hvítra blóðkorna, breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (sést í blóðprufum)
- Minnkað magnesíum, fosfat, kalíum, kalsíum eða natríum í blóði, of mikill vökvi í líkamanum, aukin þvagsýra í blóði eða blóðfitur, minnkuð matarlyst, aukið sýrustig blóðs, aðrar breytingar á blóðsöltum (sést í blóðprufum)
- Kvíðaeinkenni, rugl og ráðleysi, þunglyndi, skapbreytingar, martröð, ofskynjanir, geðtruflanir
- Krampaköst, truflanir á meðvitund, náladofi og dofi (stundum sársaukafullur) í höndum og fótum, sundl, skriftruflanir, taugakvillar
- Aukin ljósfælni, augnkvilli
- Suð fyrir eyrum
- Skert blóðflæði í æðum hjartans, hraðari hjartsláttur
- Blæðingar, blóðæð alveg stífluð eða að hluta til, lækkaður blóðþrýstingur
- Mæði, breytingar á lungnavef, uppsöfnun vökva í kringum lungu, kokbólga, hósti, influensulík einkenni
- Bólgur eða sár sem valda kviðverkjum eða niðurgangi, magablæðing, bólgur eða sár í munni, uppsöfnun vökva í kviði, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, uppþemba, linar hægðir, magaþægindi
- Gallgangasjúkdómar, gulur litur á húð vegna lifrarkvilla, skemmdir á lifrarvef og lifrarbólga

- Kláði, útbrot, hárlós, þrymlabólur, aukin svitamyndun
- Verkir í liðum, útlimum, baki og fótum, vöðvakrampar
- Skert nýrnastarfsemi, minnkuð þvagmyndun, skert eða sársaukafull þvaglát
- Almennt máttleysi, hiti, vökvasöfnun í líkamanum, verkir og vanlíðan, hækkun á ensíminu alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning, truflun á líkamshitaskynjun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Breytingar á blóðstorknun, fækkun á fjölda allra tegunda blóðkorna (sést í blóðþrúfum)
- Ofþornun
- Lækkun gildi próteins eða sykurs í blóði, aukið fosfat í blóði
- Dá, blæðingar í heila, heilaslag, lömun, heilakvilli, truflanir á máli og málfari, minnisleysi
- Ský á augasteini
- Heyrnarskerðing
- Óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttur stöðvast, minnkuð afköst hjartans, kvilli í hjartavöðva, stækkun hjartavöðva, sterkari hjartsláttur, óeðlileg hjartalínurit, hjartsláttartíðni og púls óeðlilegur
- Blóðtappi í bláæð útlims, lost
- Öndunarerfiðleikar, öndunarfærakvillar, astmi
- Stífla í þörmum, hækkun á þéttni ensímsins amýlása í blóði, bakflæði magainnihalds upp í háls, seinkuð magatæming
- Húðbólga, sviðatilfinning í sólarljósi
- Kvillar í liðum
- Þvagteppa, tíðaverkir og óeðlilegar tíðablæðingar
- Fjöllíffærabilun, flensulík veikindi, aukið næmi fyrir hita og kulda, þyngsli fyrir brjósti, taugaóstyrkur eða óvanaleg líðan, aukning á ensíminu laktat dehydrogenasa í blóðinu, þyngdartap

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Smáblæðingar í húð vegna blóðtappa
- Aukinn vöðvastífleiki
- Heyrnarleysi
- Uppsöfnun vökva í kringum hjartað
- Bráð andnauð
- Blóðrumyndun í brisi
- Tregt blóðflæði í lifur
- Alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blóðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum, aukinn hárvöxtur
- Þorsti, byltur, spennan fyrir brjósti, minnkun hreyfanleika, sár

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Vöðvaslappleiki
- Óeðlileg hjartaómskoðun
- Lifrabilun
- Sársaukafull þvaglát ásamt blóði í þvagi
- Aukning á fituvef

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tacforius

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Nota á öll hörðu forðahylkin innan eins árs frá því að álumbúðirnar voru opnaðar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tacforius inniheldur

- Virka innihaldsefnið er takrólímus.
Hvert hylki með Tacforius 0,5 mg inniheldur 0,5 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hvert hylki með Tacforius 1 mg inniheldur 1 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hvert hylki með Tacforius 3 mg inniheldur 3 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hvert hylki með Tacforius 5 mg inniheldur 5 mg af takrólímus (sem einhýdrat).

Önnur innihaldsefni eru:

Hylkið inniheldur

Hýprómellósa 2910, etýlcellulósa, laktósa, magnesíumsterat.

Hylkisskel

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg forðahylki, hörð: rautt járnnoxíð (E 172), gult járnnoxíð (E 172), títantvíoxíð (E 171), matarlím.

Tacforius 5 mg forðahylki, hörð: rautt járnnoxíð (E 172), gult járnnoxíð (E 172), títantvíoxíð (E 171), svart járnnoxíð (E172), ponceau 4R (E124), matarlím

Prentblek

Skellakk, própýlenglýkól, svart járnnoxíð (E 172), kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Tacforius og pakkningastærðir

Tacforius 0,5 mg hörð forðahylki

Hörð matarlímshylki með „TR“ áprentað á ljósgula hylkislokið og „0,5 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 1 mg hörð forðahylki

Hörð matarlímshylki með „TR“ áprentað á hvíta hylkislokið og „1 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 3 mg hörð forðahylki

Hörð matarlímshylki með „TR“ áprentað á ljósappelsínugula hylkislokið og „3 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 5 mg hörð forðahylki

Hörð matarlímshylki með „TR“ áprentað á rauðgráa hylkislokið og „5 mg“ á ljósappelsínugula hylkisbotninn.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg hörð forðahylki

Fáanleg í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álpoka ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50 og 100 forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30x1, 50x1 og 100x1 forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Tacforius 1 mg hörð forðahylki

Fáanleg í þynnupakkningum eða rifgötuðum stakskammtaþynnum með 10 hylkjum á hverju þynnuspjaldi sem til hlífðar er pakkað í álpoka ásamt þurrkefni. Fáanlegar eru pakkningar með 30, 50, 60 og 100 forðahylkjum í þynnupakkningum og pakkningar með 30x1, 50x1, 60x1 og 100x1 forðahylki eru fáanlegar í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Markaðsleyfishafi

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Framleiðandi

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Þýskaland

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

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

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

L-Irlanda

Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).