

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje kapsulėje yra 53,725 mg laktozės.

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 1 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje kapsulėje yra 107,45 mg laktozės.

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 3 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Kiekvienoje kapsulėje yra 322,35 mg laktozės.

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 5 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekvienoje kapsulėje yra 537,25 mg laktozės ir 0,0154 mg dažiklio ponceau 4R.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo kietoji kapsulė (pailginto atpalaidavimo kapsulė).

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant šviesiai geltono kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „0,5 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant balto kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „1 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant šviesiai oranžinio kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „3 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Želatininės kapsulės, ant pilkšvai raudono kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „5 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, kuriems persodinti donoro inkstai ar kepenys, transplantato atmetimo profilaktikai.

Suaugusių pacientų alotransplantato atmetimo reakcijai, atspariai kitiems imunitetą slopinantiems preparatams, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Tacforius yra vieną kartą per parą per burną vartojama takrolimuzo farmacinė forma. Gydydamą Tacforius turi atidžiai kontroliuoti patyręs ir tinkamomis priemonėmis aprūpintas personalas. Šiuo vaistiniu preparatu gali gydyti ir imunosupresinį gydymą pradėti keisti tik tie gydytojai, kurie turi sukaupę patyrimo apie imunosupresinį gydymą ir pacientų su persodintais organais gydymą.

Skirtingų geriamųjų takrolimuzo farmacinių formų negalima keisti vienos kita be klinikinės priežiūros. Neapdairus, netyčinis ar gydytojui neprižiūrint atliktas skirtingų geriamųjų takrolimuzo farmacinių formų, kurioms būdingos skirtingos atpalaidavimo ypatybės, pakeitimas vienos kita yra nesaugus. Toks keitimas dėl kliniškai reikšmingų sisteminės takrolimuzo ekspozicijos skirtumų gali sukelti transplantato atmetimą ar didinti nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnį, įskaitant nepakankamą arba per stiprią imunosupresiją. Pacientams reikia nuolat skirti tos pačios farmacinės formos preparato, laikantis atitinkamo paros dozavimo režimo; farmacinę formą ar dozavimo režimą keisti galima tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pakeitus vieną farmacinę formą kita, reikia stebėti klinikinį vaistinio preparato poveikį ir koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta sisteminė takrolimuzo ekspozicija.

Dozavimas

Žemiau nurodytos pradinės vaistinio preparato dozės yra tik bendrai rekomenduojamos. Tacforius paprastai vartojama kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais pooperacinio periodo pradžioje. Dozė gali keistis priklausomai nuo pasirinktos imunosupresinio gydymo schemos. Tacforius dozės pirmiausia turi būti pagrįstos individualiu paciento atmetimo reakcijos įvertinimu ir tolerancija, kuri nustatoma pagal kraujo tyrimo duomenis (žr. žemiau „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“). Jeigu atsiranda atmetimo reakcijos požymių, reikia spręsti apie galimus imunosupresinio gydymo pakeitimus.

Pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai ar kepenys, takrolimuzo AUC₀₋₂₄ po pailginto atpalaidavimo kapsulių pavartojimo pirmąją dieną buvo, atitinkamai, 30 % ar 50 % mažesnis, lyginant su tiesioginio atpalaidavimo kapsulėmis ekvivalentiškėmis dozėmis. Iki 4-osios gydymo dienos abiejų vaistinių preparatų farmacinių formų sisteminė ekspozicija pasidaro panaši ir pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai, ir pacientams, kuriems buvo persodintos kepenys. Pacientams, kuriems buvo

persodinti organai, pirmąsias dvi gydymo Tacforius savaites rekomenduojama atidžiai ir dažnai stebėti takrolimuzo mažiausią koncentraciją siekiant užtikrinti adekvačią vaistinio preparato ekspoziciją ankstyvuoju periodu po transplantacijos. Kadangi takrolimuzo klirensas yra nedidelis, po Tacforius dozės koregavimo gali praeiti kelios dienos, kol bus pasiekta pusiausvyrinė koncentracija.

Atmetimo reakcijai slopinti reikia palaikyti imunosupresinį poveikį, todėl geriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės apribojimų nustatyti negalima.

Inksto transplantato atmetimo reakcijos profilaktika

Gydymas vartojant Tacforius pradedamas skiriant 0,20-0,30 mg/kg kūno svorio dozę vieną kartą per parą, ryte. Vaistinio preparato reikia pradėti skirti per 24 valandas po operacijos.

Potransplantaciniu laikotarpiu Tacforius dozė paprastai yra sumažinama. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais ir tokiu būdu palikti gydymą tik vienu Tacforius. Pakitusi paciento būklė po transplantacijos gali pakeisti takrolimuzo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

Kepenų transplantato atmetimo reakcijos profilaktika

Gydyti Tacforius reikia pradėti skiriant 0,10-0,20 mg/kg kūno svorio dozę vieną kartą per parą, ryte. Vaistinio preparato reikia pradėti duoti gerti praėjus maždaug 12-18 valandų po operacijos.

Potransplantaciniu laikotarpiu Tacforius dozė paprastai yra sumažinama. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais ir tokiu būdu palikti tik gydymą vienu Tacforius. Paciento būklės pagerėjimas po transplantacijos gali pakeisti takrolimuzo farmakokinetiką ir dėl to vėl gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

Takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių keitimas Tacforius kapsulėmis

Pacientams po transplantacijos du kartus per parą vartojamas tiesioginio atpalaidavimo kapsules keičiant į vieną kartą per parą vartojamas Tacforius kapsules, paros dozių santykis turi būti 1:1 (mg:mg). Tacforius reikia gerti iš ryto.

Stabilios būklės pacientų, kurie vietoj tiesioginio atpalaidavimo kapsulių (vartojamų du kartus per parą) pradėjo vartoti pailginto atpalaidavimo takrolimuzo kapsules (vieną kartą per parą) paros dozių santykiu 1:1 (mg:mg), sisteminė takrolimuzo ekspozicija (AUC_{0-24}), pavartojus pailginto atpalaidavimo kapsules, buvo maždaug 10 % mažesnė, nei pavartojus tiesioginio atpalaidavimo kapsules. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos (C_{24}) ir sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-24}), pavartojus takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių, yra panaši kaip ir pavartojus takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių. Vietoj takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių pradėjus vartoti Tacforius pailginto atpalaidavimo kapsules, mažiausią takrolimuzo koncentraciją reikia nustatyti prieš keičiant vaistinį preparatą ir per dvi savaites po pakeitimo. Vienas kapsules pakeitus kitomis, reikia sekti takrolimuzo mažiausią koncentraciją ir, esant reikalui, koreguoti dozę, kad būtų palaikoma panaši sisteminė ekspozicija. Dozę reikia koreguoti taip, kad būtų palaikoma panaši sisteminė ekspozicija.

Gydymo ciklosporinu keitimas gydymu takrolimuzu

Keisti pacientų gydymą ciklosporinu į gydymą takrolimuzu, reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Ciklosporino ir takrolimuzo kartu skirti nerekomenduojama. Gydymą Tacforius reikia pradėti nustačius ciklosporino koncentraciją kraujyje ir įvertinus paciento būklę. Jei ciklosporino koncentracija kraujyje yra padidėjusi, vaistinio preparato skyrimą reikia atidėti. Praktiškai gydyti takrolimuzu pradedama po 12-24 val., užbaigus vartoti ciklosporino. Tęsiant perėjimą nuo gydymo ciklosporinu, reikia tirti jo koncentraciją kraujyje, nes gali būti pakitęs ciklosporino klirensas.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas

Atmetimo epizodams gydyti vartojamos didesnės takrolimuzo dozės, kartu papildomai skiriami kortikosteroidai, trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pasireiškus toksiniam poveikiui, pvz., sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms (žr. 4.8 skyrių), Tacforius dozę gali tekti mažinti.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po inkstų ar kepenų transplantacijos

Vietoj kitų imunitetą slopinančių vaistinių preparatų pradedant vartoti Tacforius vieną kartą per parą, gydymą reikia pradėti pradine geriamąja doze, atitinkamai rekomenduojama vartoti po inkstų ir kepenų persodinimo transplantato atmetimo profilaktikai.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po širdies transplantacijos

Suaugusiems pacientams ankstesnį gydymą keičiant gydymu Tacforius, turi būti skiriama pradinė geriamoji 0,15 mg/kg paros dozė vieną kartą per parą ryte.

Alotransplantato atmetimo reakcijos gydymas po kitų organų transplantacijų

Nors duomenų apie takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių vartojimą pacientų po plaučių, kasos ar žarnyno transplantacijų pacientų grupėse nėra, pacientai po plaučių transplantacijos gerė pradinę 0,10-0,15 mg/kg tiesioginio atpalaidavimo kapsulių paros dozę, po kasos transplantacijos - pradinę 0,2 mg/kg paros dozę ir po žarnyno transplantacijos - pradinę 0,3 mg/kg paros dozę.

Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas

Dozę pirmiausiai reikia pagrįsti įvertinant klinikinius atmetimo reakcijos simptomus ir kiekvieno paciento toleranciją vaistui; šiam tikslui padeda takrolimuzo mažiausios koncentracijos kraujyje kontroliavimas.

Optimalios vaistinio preparato dozės parinkimui padeda takrolimuzo koncentracijos kraujyje nustatymas naudojant įvairius imunologinius tyrimus. Literatūros duomenis apie vaistinio preparato koncentraciją su konkrečia paciento duomenimis lyginti reikia atsargiai, remiantis žiniomis apie naudotus tyrimo metodus. Dabar medicinos praktikoje vaistinio preparato koncentracija kraujyje kontroliuojama naudojant imunologinius tyrimo metodus. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos (C_{24}) ir jo sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-24}) po abiejų vaistinio preparato formų (takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių ir takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių) pavartojimo yra panaši.

Takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje turi būti kontroliuojama po organų persodinimo pooperaciniu laikotarpiu. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus maždaug 24 valandoms po Tacforius pavartojimo, kaip tik prieš kitą dozę. Pirmosiomis dviem savaitėmis po transplantacijos rekomenduojama dažnai nustatyti mažiausią koncentraciją, vėliau ją reguliariai tirti palaikomojo gydymo metu. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje taip pat reikia atidžiai stebėti vietoj takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių pradėjus vartoti Tacforius, po dozės koregavimo, pakeitus imunosupresinio gydymo schemą, ar pradėjus vartoti preparatą, kurie gali keisti takrolimuzo koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių). Vaistinio preparato koncentracijos kraujyje tyrimo dažnumas priklauso nuo tokių tyrimų poreikio vertinant paciento būklę. Kadangi takrolimuzas yra medžiaga, pasižyminti mažu klirensu, jos tikslinė pusiausvyrinė koncentracija kraujyje pasiekama praėjus kelioms dienoms po Tacforius dozės korekcijos.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi, jei takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje palaikoma mažesnė kaip 20 ng/ml. Vertinant vaistinio preparato koncentraciją kraujyje, būtina atsižvelgti į paciento klinikinę būklę. Praktiškai, mažiausia vaistinio preparato koncentracija kraujyje ankstyvuoju transplantaciniu laikotarpiu po kepenų persodinimo dažniausiai yra 5-20 ng/ml, po inkstų ir širdies persodinimo – 10-20 ng/ml. Vėliau, palaikomojo gydymo laikotarpiu, vaistinio preparato koncentracija kraujyje po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo yra 5-15 ng/ml.

Ypatingos populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimas

Norint išlaikyti numatytą rekomenduojamą mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje, esant sunkiam kepenų veiklos sutrikimui, dozę gali prireikti sumažinti.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija neturi reikšmės takrolimuzo farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių), dozės koreguoti nereikia. Tačiau, atsižvelgiant į takrolimuzo nefrotoksinio poveikio galimybę, patariama atidžiai kontroliuoti inkstų funkciją (įskaitant kreatinino koncentracijos kraujyje tyrimą, kreatinino klirensą apskaičiavimą, išsiskiriančio šlapimo kiekio matavimą).

Rasė

Lyginant su baltaodžiais, juodaodžiams pacientams gali reikėti didesnių takrolimuzo dozių panašiai mažiausiai koncentracijai pasiekti.

Lytis

Duomenų rodančių, kad, norint pasiekti panašią mažiausią koncentraciją, vyrams ir moterims reikėtų skirtingų dozių, nėra.

Vyresnio amžiaus žmonės

Kol kas negauta jokių duomenų, rodančių, kad vyresnio amžiaus žmonėms reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Vaikų populiacija

Tacforius saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Turima neišsamių duomenų, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Tacforius yra vieną kartą per parą vartojama geriamoji takrolimuzo farmacinė forma.

Rekomenduojama Tacforius paros dozę gerti vieną kartą per parą ryte. Tacforius pailginto atpalaidavimo kietąsias kapsules reikia gerti iškart išėmus iš lizdinės plokštelės. Pacientą reikia įspėti nenuryti sausiklio. Kapsulę reikia nuryti nekramtytą užgeriant skysčiu (geriausia vandeniu). Norint, kad vaistinio preparato absorbcija būtų maksimali, Tacforius reikia gerti nevalgius arba bent 1 valandą prieš valgį, arba praėjus mažiausiai 2-3 valandoms po valgio (žr. 5.2 skyrių). Pamirštą rytinę dozę reikia išgerti kaip galima greičiau tą pačią dieną. Negalima gerti dvigubos dozės kitą rytą.

Pacientams, kurie iškart po transplantacijos negali gerti vaistinių preparatų, gydymą takrolimuzu galima pradėti nuo infuzijos į veną (žr. takrolimuzo 5 mg/ml koncentrato infuziniam tirpalui charakteristikų santrauką), tokiu atveju skirti maždaug 1/5-ąją rekomenduojamos atitinkamai indikacijai gydyti geriamosios dozės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas kitiems makrolidams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pastebėta klaidingo vaistinio preparato vartojimo atvejų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojiui neprižiūrint atliktą tiesioginio atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Dėl to pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant transplantato atmetimą, arba kitų nepageidaujamų reakcijų, kurios buvo arba nepakankamo poveikio, arba per stiprios takrolimuzo ekspozicijos pasekmė. Pacientams reikia nuolat skirti tos pačios farmacinės formos preparato, laikantis

atitinkamo paros dozavimo režimo; farmacinę formą ar dozavimo režimą keisti galima tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Tacforius nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir (arba) veiksmingumą nepakanka.

Nėra suaugusiųjų pacientų transplantato atmetimo, kai neefektyvūs kiti imuninę sistemą slopinantys preparatai, gydymo takrolimuzo pailginto atpalaidavimo forma klinikinės patirties.

Dar nėra klinikinių duomenų apie takrolimuzo pailginto atpalaidavimo formų skyrimą suaugusiesiems, kuriems persodinta širdis, transplantato atmetimo profilaktikai.

Pradiniu potransplantaciniu periodu įprastai reikia stebėti tokius rodiklius: kraujospūdį, EKG, neurologinę ir bendrą organizmo būklę, gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius, elektrolitų koncentraciją kraujyje (ypač kalio), atlikti kepenų ir inkstų funkcinius mėginius, kraujo ląstelių sudėtį, krešumą, baltymo kiekį kraujo plazmoje. Nustačius kliniškai reikšmingų pakitimų, reikia spręsti apie imunosupresinio gydymo tikslinimą.

Medžiagos, su kuriomis galima sąveika

Dėl galimos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, sukeliančios sunkių nepageidaujamų reakcijų (įskaitant atmetimą ar toksiškumą), CYP3A4 inhibitorius ar induktorius kartu su takrolimuzu galima skirti tik pasitarus su transplantacijos specialistu (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Kartu vartojant CYP3A4 inhibitorius gali padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje, o tai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant toksinį poveikį inkstams, nervų sistemai ir QT intervalo pailgėjimą. Rekomenduojama vengti kartu su takrolimuzu vartoti stiprių CYP3A4 inhibitorių (tokių kaip ritonaviras, kobicistatas, ketokonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, telitromicinas, klaritromicinas ar josamicinas). Jei negalima išvengti, reikia nuo pat pirmųjų kelių vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint transplantacijos specialistui ir prireikus koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta panaši takrolimuzo ekspozicija. Taip pat reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG (įskaitant QT intervalą) ir klinikinę paciento būklę. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kiekvieno paciento individualią situaciją. Gydymo pradžioje gali tekti iškart sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Nutraukus CYP3A4 inhibitorių vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir jo koncentracija kraujyje gali pasiekti subterapinį lygį, todėl tai atlikti būtina transplantacijos specialistui atidžiai stebint ir prižiūrint.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant CYP3A4 induktorius gali sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir padidėti transplantato atmetimo rizika. Rekomenduojama vengti kartu su takrolimuzu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių (tokių kaip rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas). Jei to negalima išvengti, reikia nuo pat pirmųjų kelių vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint transplantacijos specialistui ir prireikus koreguoti takrolimuzo dozę, kad būtų palaikoma panaši takrolimuzo ekspozicija. Taip pat reikia atidžiai stebėti transplantato funkciją (žr. 4.5 skyrių).

Nutraukus CYP3A4 induktorių vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir jo koncentracija kraujyje gali pasiekti supratėrinį lygį, todėl tai atlikti būtina transplantacijos specialistui atidžiai stebint ir prižiūrint.

P-glikoproteinas

Takrolimuzą kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-glikoproteiną, reikia vartoti atsargiai, nes gali padidėti takrolimuzo koncentracija. Reikia atidžiai stebėti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir paciento klinikinę būklę. Gali tekti koreguoti takrolimuzo dozę (žr. 4.5 skyrių).

Augaliniai preparatai

Vartojant takrolimuzo reikia vengti augalinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) ir kitų augalinių preparatų, nes dėl sąveikos gali arba sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir terapinis jo poveikis, arba padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir jo toksiškumo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Kitos sąveikos

Reikia vengti kartu vartoti ciklosporino ir takrolimuzo ir takrolimuzą vartojančius pacientus, kurie anksčiau vartojo ciklosporino, reikia atidžiai kontroliuoti (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Reikia vengti vartoti daug kalio ar skirti kalį organizme sulaikančių diuretikų (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant takrolimuzo kartu su tam tikrais vaistais, pasižyminčiais toksiniu poveikiu nervų sistemai, šio poveikio rizika gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

Vakcinacija

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimuzu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas.

Toksinis poveikis inkstams

Pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija, takrolimuzo vartojimas gali sutrikdyti inkstų funkciją. Ūminis inkstų funkcijos sutrikimas be aktyvios intervencijos gali progresuoti į lėtinį inkstų nepakankamumą. Pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti, nes gali reikėti sumažinti takrolimuzo dozę. Toksinio poveikio inkstams rizika gali padidėti, kai takrolimuzas skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, siejamais su toksiniu poveikiu inkstams (žr. 4.5 skyrių). Reikia vengti takrolimuzą vartoti su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti toksinį poveikį inkstams. Kai negalima išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu, reikia atidžiai stebėti takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje ir inkstų funkciją, o pasireiškus toksiniam poveikiui inkstams, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforaciją takrolimuzu gydomiems pacientams. Kadangi virškinimo trakto prakiurimas yra kliniškai reikšmingas reiškinys, galintis sukelti sunkią ar net gyvybei pavojingą būklę, pasireiškus įtartiniais simptomams ar požymiams būtina nedelsiant apgalvoti reikiamą gydymą.

Kadangi viduriuojant takrolimuzo koncentracija kraujyje gali reikšmingai pasikeisti, tokiais atvejais takrolimuzo koncentraciją reikia tirti papildomai.

Širdies sutrikimai

Takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių vartojusiems pacientams retais atvejais stebėtos širdies skilvelių arba pertvaros hipertrofijos, vertintos kaip kardiomiopatija, tokių sutrikimų gali būti ir vartojant pailginto atpalaidavimo takrolimuzo. Dažniausiai tai buvo laikini pakitimai, pasireiškę tada, kai takrolimuzo koncentracija kraujyje buvo žymiai didesnė negu didžiausia rekomenduojama. Nustatyta, kad šių pokyčių rizika gali padidėti dėl tokių priežasčių kaip anksčiau buvusi širdies liga, kortikosteroidų vartojimas, hipertenzinė liga, inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas, infekcinės ligos, per didelis skysčių kiekis ir patinimai. Todėl didelėmis imunosupresantų dozėmis gydomus pacientus,

kuriems yra rizikos faktorių, reikia stebėti atliekant echokardiografiją, EKG iki transplantacijos operacijos ir po jos (pvz., pradžioje kas 3 mėnesiai, vėliau kas 9-12 mėnesių). Nustačius pakitimų, reikia mažinti Tacforius dozę arba keisti jį kitais imunosupresiniais preparatais. Takrolimuzas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir gali sukelti *torsades de pointes*. Reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių QT intervalo pailgėjimui, įskaitant pacientus, kuriems asmeniškai ar jų giminaičiams yra buvę QT intervalo pailgėjimo, stazinio širdies nepakankamumo, bradiaritmijų ir elektrolitų sutrikimo atvejų. Be to, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas įgimtas ilgo QT intervalo sindromas arba įgytas QT intervalo pailgėjimas, arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QT intervalą, sukelti elektrolitų sutrikimus ar didinti takrolimuzo ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Limfoproliferaciniai sutrikimai ir piktybinės ligos

Takrolimuzu gydomiems pacientams pasireiškė su Epstein-Baro virusu (EBV) susijusios limfoproliferacinės ligos ir kitos piktybinės ligos, įskaitant odos vėžį ir Kapoši (*Kaposi*) sarkomą (žr. 4.8 skyrių).

Imunosupresantų derinių vartojimas, pvz., kartu vartojami antilimfocitiniai antikūnai (pvz., basiliksimumas, daklizumabas), didina su EBV susijusių limfoproliferacinių ligų riziką. Pacientams, kurių organizme nėra EBV – viruso kapsidės antigeno (VKA), yra didesnė limfoproliferacinių ligų pasireiškimo rizika. Todėl, šiai pacientų grupei, prieš pradedant gydymą Tacforius, reikia nustatyti EBV-VKA serologiją. Gydymo metu rekomenduojama atidžiai stebėti EBV-PCR. EBV-PCR gali išlikti teigiamas kelis mėnesius, tai savaime nerodo limfoproliferacinės ligos ar limfomos.

Gauta pranešimų apie takrolimuzu gydomiems pacientams pasireiškusių Kapoši sarkomos atvejus, įskaitant atvejus, kai pasireiškė agresyvi ligos forma, ir atvejus, pasibaigusius mirtimi. Kai kuriais atvejais sumažinus imunosupresijos intensyvumą buvo pastebėta Kapoši sarkomos regresija.

Kaip ir vartojant kitus imunitetą slopinančius vaistinius preparatus, siekiant išvengti piktybinių odos pakitimų, reikia vengti saulės ir ultravioletinių spindulių – dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, naudoti priemones, turinčias didelį apsaugos nuo saulės koeficientą.

Antrinio vėžio rizika, kaip ir vartojant kitus stiprius imunosupresinius darinius, nežinoma.

Infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas

Pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais, įskaitant takrolimuzą, yra padidėjusi infekcijų, įskaitant oportunistines infekcijas (bakterines, grybelines, virusines ir pirmuonių) rizika, kaip antai citomegaloviruso (CMV) sukelta infekcija, BK viruso sukeltos nefropatijos bei JC viruso sukeltos progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL). Pacientams taip pat yra padidėjusi virusinio hepatito infekcijos (pavyzdžiui, hepatito B ir C reaktyvacijos ir naujos infekcijos, taip pat hepatito E, galinčio tapti lėtiniu) rizika. Šios infekcijos dažniausiai atsiranda dėl stiprios bendros organizmo imunosupresijos ir gali turėti sunkių pasekmių arba būti mirtinos, įskaitant transplantato atmetimą. Todėl gydantis gydytojas turi atkreipti dėmesį, jeigu tokiems pacientams ima blogėti kepenų arba inkstų funkcija ar atsiranda neurologinių simptomų. Profilaktika ir gydymas turi būti parinkti pagal atitinkamas klinikines gaires.

Užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES)

Gauta pranešimų, kad pacientams, gydytiems takrolimuzu, išsivystė užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES). Jei pacientams, vartojantiems takrolimuzą, atsiranda simptomai, būdingi UGES pvz., galvos skausmas, pasikeitusi psichinė būklė, traukuliai, regėjimo sutrikimas, jiems reikia atlikti radiologinį tyrimą (pvz., MRT). Jei diagnozuojamas UGES, patartina tinkamai sekti kraujospūdį ir traukulius, ir nedelsiant nutraukti sisteminį takrolimuzo vartojimą. Daugumai pacientų, jei imamas tinkamų priemonių, būklė visiškai atsistato.

Akių sutrikimai

Buvo pranešta apie pacientams, gydytiems takrolimuzu, pasireiškusius akių sutrikimus, kurie kartais progresavo iki regos netekimo. Kai kuriais atvejais buvo pranešta apie sutrikimų išnykimą gydymą pakeitus alternatyvia imunosupresija. Pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei pasikeistų regėjimo aštrumas, spalvinis matymas, atsirastų neryškus matymas ar regos lauko defektai. Tokiais atvejais rekomenduojama greitai įvertinti būklę ir, jei reikia, nukreipti pas oftalmologą.

Trombinė mikroangiopatija (TMA) (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą (HUS) ir trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP)

Pacientams, kuriems pasireiškia hemolizinė anemija, trombocitopenija, nuovargis, nepastovios neurologinės būsenos požymiai, inkstų funkcijos sutrikimas ir karščiavimas, reikia apsvarstyti TMA diagnozę, įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP) ir hemolizinį ureminį sindromą (HUS), kartais sukeliantį inkstų nepakankamumą arba mirtį. Jei diagnozuojama TMA, būtinas skubus gydymas ir gydytojas turėtų apsvarstyti, ar nutraukti takrolimuzo vartojimą.

Takrolimuzą vartojant kartu su žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi (pvz., sirolimuzu, everolimuzu), gali padidėti trombinės mikroangiopatijos (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą ir trombinę trombocitopeninę purpurą) rizika.

Gryna eritropoezės ląstelių aplazija

Pranešta apie pacientams, gydytiems takrolimuzu, pasireiškusius gryną eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Visiems pacientams buvo GELA rizikos veiksnių, pavyzdžiui, B19 parvovirusų infekcija, gretutinė liga arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, susiję su GELA.

Ypatingos populiacijos

Nedaug patirties gydant kitų, ne baltųjų, rasių pacientus ir pacientus, kuriems padidėjusi imuninių sutrikimų rizika (pvz., pakartotinė transplantacija, nustatyti į limfocitų rinkinį reaguojantys antikūnai (angl., *panel reactive antibodies*, PRA)).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozę gali reikėti sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

- *Laktozė*
Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.
- *Ponceau 4R*
Jis gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metabolinės sąveikos

Sisteminio būdu vartojamas takrolimuzas metabolizuojamas veikiant kepenų fermentui CYP3A4. Taip pat nustatyta, kad, veikiant CYP3A4, metabolizmas vyksta virškinamajame trakte – žarnų sienelėje. Jei kartu su takrolimuzu vartojami vaistiniai ar augaliniai preparatai, slopinantys arba aktyvinantys CYP3A4, tai gali pakeisti takrolimuzo metabolizmą, ir tokiu būdu padidinti ar sumažinti jo koncentraciją kraujyje. Nutraukus tokių vaistinių ar augalinių preparatų vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir takrolimuzo koncentracija kraujyje.

Farmakokinetikos tyrimų metu nustatyta, kad takrolimuzą skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais jo koncentracija kraujyje daugiausiai didėja dėl to, kad padidėja išgerto takrolimuzo biologinis

prieinamumas dėl slopinamo jo metabolizmo virškinimo trakte. Kepenų klirensso poveikis mažiau reikšmingas.

Kartu su takrolimuzu vartojant medžiagų, galinčių keisti CYP3A4 metabolizmą, primygtinai rekomenduojama dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui, taip pat vertinti transplantato funkciją, QT intervalo pailgėjimą (EKG būdu), inkstų funkciją bei tai, ar nepasireiškė kitokių nepageidaujamų poveikių, įskaitant toksiinį poveikį nervų sistemai; rekomenduojama prireikus koreguoti takrolimuzo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą, kad jo ekspozicija išliktų panaši (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Panašiai reikia atidžiai stebėti pacientus, kurie takrolimuzą vartoja kartu su keliomis CYP3A4 veikiančiomis medžiagomis, nes jos gali sustiprinti arba sumažinti CYP3A4 poveikį takrolimuzo ekspozicijai.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį takrolimuzui, išvardyti toliau pateiktoje lentelėje. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos pavyzdžiai nėra visa apimantys ar išsamūs, todėl reikia vadovautis kiekvieno kartu su takrolimuzu skiriamo vaistinio preparato dokumentacijoje pateikiama informacija apie metabolizmo būdus, sąveikos kelius, galimą riziką ir konkrečius veiksmus, kurių reikia imtis juos skiriant kartu.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį takrolimuzui.

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	Vaistinių preparatų sąveikos poveikis	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Greipfrutai arba greipfrutų sultys	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksiškumo nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką (žr. 4.4 skyrių).	Vengti vartoti greipfrutus ar greipfrutų sultis
Ciklosporinas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje. Be to, galimas sinergistinis/ papildomas toksinis poveikis inkstams.	Vengti kartu vartoti ciklosporiną ir takrolimuzą (žr. 4.4 skyrių).
Vaistiniai preparatai, pasižymintys toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai: aminoglikozidai, girazės inhibitoriai, vankomicinas, sulfametoksazolo ir trimetoprimo derinys, NVPNU, gancikloviras, acikloviras, amfotericinas B, ibuprofenas, cidofoviras, foscarnetas	Gali sustiprinti takrolimuzo toksiinį poveikį inkstams ar nervų sistemai.	Reikia vengti takrolimuzą vartoti su kitais vaistais, galinčiais sukelti toksiinį poveikį inkstams. Kai negalima išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu, reikia tirti inkstų funkciją ir kitą nepageidaujamą poveikį bei prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę.
Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai: priešgrybeliniai preparatai (pvz., ketokonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, vorikonazolas), makrolidų grupės antibiotikai (pvz.,	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio inkstams, nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo), kurias būtina atidžiai stebėti, riziką	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei negalima išvengti skyrimo kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, apsvarstykite galimybę praleisti takrolimuzo dozę tą dieną, kai pradedamas vartoti

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	Vaistinių preparatų sąveikos poveikis	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
telitromicinas, troleandomicinas, klaritromicinas, josamicinas), ŽIV proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras, nelfinaviras, sakvinaviras), HCV proteazės inhibitoriai (pvz., telapreviras, bocepreviras ir ombitasviro bei paritapreviro derinys su ritonaviru, vartojamas kartu su dasabuviru ar be jo), nefazodonas, farmakokinetikos stipriklis kobicistatas ir kinazės inhibitoriai – idelalisibas, ceritinibas. Taip pat nustatyta stipri sąveika su makrolidų grupės antibiotiku eritromicinu.	(žr. 4.4 skyrių). Gali pasireikšti greitas ir staigus takrolimuzo koncentracijos padidėjimas jau per 1-3 vartojimo kartu dienas, net ir nedelsiant sumažinus takrolimuzo dozę. Bendra takrolimuzo ekspozicija gali padidėti > 5 kartus. Kartu skyrus ritonaviro derinius, takrolimuzo ekspozicija gali padidėti > 50 kartų. Takrolimuzo dozę gali reikėti sumažinti beveik visiems pacientams ir taip pat gali reikėti laikinai nutraukti takrolimuzo vartojimą. Užbaigus vartojimą kartu, poveikis takrolimuzo koncentracijai kraujyje gali išlikti kelias dienas.	stiprus CYP3A4 inhibitorius. Kitą dieną atnaujinkite takrolimuzo vartojimą mažesne doze, atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją kraujyje. Reikia individualiai pritaikyti ir pakoreguoti takrolimuzo dozes ir (arba) dozavimo dažnį, atsižvelgiant į mažiausią takrolimuzo koncentraciją, kurią reikia įvertinti gydymo pradžioje (pradedant nuo pirmųjų kelių vartojimo dienų) ir pakartotinai įvertinti gydymo CYP3A4 inhibitoriumi metu bei užbaigus gydymą. Baigus vartoti, reikiamą takrolimuzo dozę ir dozavimo dažnumą reikia nustatyti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją kraujyje. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Vidutinio stiprumo arba silpni CYP3A4 inhibitoriai: priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., flukonazolas, izavukonazolas, klotrimazolas, mikonazolas), makrolidų grupės antibiotikai (pvz., azitromicinas), kalcio kanalų blokatoriai (pvz., nifedipinas, nikardipinas, diltiazemas, verapamilis), amjodaronas, danazolis, etinilestradiolis, lansoprazolas, omeprazolas, HCV antivirusiniai vaistiniai preparatai elbasviras / grazopreviras ir glecapreviras / pibrentasviras, CMV antivirusinis vaistinis preparatas letermoviras, tirozino kinazės inhibitoriai nilotinibas, krizotinibas ir imatinibas bei augaliniai preparatai (kinų), kurių sudėtyje yra <i>Schisandra</i>	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką (žr. 4.4 skyrių). Gali greitai padidėti takrolimuzo koncentracija.	Pradedant nuo pirmųjų vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje. Prireikus sumažinti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	Vaistinių preparatų sąveikos poveikis	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
<i>sphenanthera</i> ekstrakto		
Tyrimais <i>in vitro</i> nustatyta, kad šios medžiagos yra galimi takrolimuzo metabolizmo inhibitoriai: bromokriptinas, kortizonas, dapsonas, ergotaminas, gestodenas, lidokainas, mefenitoinas, midazolamas, nilvadipinas, noretisteronas, chinidinas, tamoksifenas.	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką (žr. 4.4 skyrių).	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus sumažinti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Stiprūs CYP3A4 induktoriai: rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas, apalutamidas, enzalutamidas, mitotanas arba jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Didžiausias poveikis takrolimuzo koncentracijai kraujyje gali pasireikšti praėjus 1-2 savaitėms nuo vartojimo kartu pradžios. Poveikis gali išlikti 1-2 savaites po gydymo pabaigos.	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei to negalima išvengti, pacientams gali reikėti padidinti takrolimuzo dozę. Reikia individualiai pritaikyti ir pakoreguoti takrolimuzo dozės ir (arba) dozavimo dažnį, atsižvelgiant į mažiausią takrolimuzo koncentraciją, kurią reikia įvertinti gydymo pradžioje, dažnai tirti gydymo metu (pradedant nuo pirmųjų kelių vartojimo dienų) ir pakartotinai įvertinti gydymo CYP3A4 induktoriumi pabaigoje. Užbaigus gydymą CYP3A4 induktoriumi gali reikėti palaipsniui pakoreguoti takrolimuzo dozę. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai: metamizolas, fenobarbitalis, izoniazidas, rifabutinas, efavirenzas, etravirinas, nevirapinas; silpni CYP3A4 induktoriai: flukloksacilinas	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką (žr. 4.4 skyrių).	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Kaspofunginas	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką. Sąveikos mechanizmas nėra patvirtintas.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Kanabidiolis (P-gp inhibitorius)	Gauta pranešimų, kad takrolimuzą vartojant kartu su kanabidioliu padidėjo takrolimuzo koncentracija kraujyje. Taip gali nutikti dėl	Takrolimuzą ir kanabidiolį kartu vartoti reikia atsargiai, atidžiai stebint, ar nepasireiškia šalutinis

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	Vaistinių preparatų sąveikos poveikis	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
	žarnyno P-glikoproteino slopinimo, dėl kurio padidėja takrolimuzo biologinis įsisavinimas.	poveikis. Stebėkite takrolimuzo koncentraciją kraujyje viso gydymo metu ir prireikus koreguokite takrolimuzo dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
Vaistiniai preparatai, kurie pasižymi dideliu afinitetu plazmos baltymams, pvz.: NVPNU, geriamieji antikoagulantai ar geriamieji antidiabetiniai vaistiniai preparatai	Takrolimuzas ekstensyviai jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Dėl to reikia apsvarstyti galimą sąveiką su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios pasižymi dideliu afinitetu kraujo plazmos baltymams.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių).
Prokinetikai: metoklopramidą, cimetidiną ir magnio bei aliuminio hidroksidas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus sumažinti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Palaikomosios kortikosteroidų dozės	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką (žr. 4.4 skyrių).	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę (žr. 4.2 skyrių). Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Didelė prednizolono arba metilprednizolono dozė	Kai skiriama ūminiam atmetimui gydyti, gali turėti įtakos takrolimuzo koncentracijai kraujyje (padidinti arba sumažinti).	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę.
Gydymas tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP)	Gali turėti įtakos takrolimuzo farmakokinetikai dėl kepenų funkcijos pokyčių, susijusių su hepatito viruso klirensu gydymo TVAVP metu. Gali sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje. Tačiau kai kurie CYP3A4 slopinantys TVAVP šį poveikį gali neutralizuoti arba lemti takrolimuzo koncentracijos kraujyje padidėjimą.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę, kad būtų nuolat užtikrinamas veiksmingumas ir saugumas.

Takrolimuzą vartojant kartu su žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi (pvz., sirolimuzu, everolimuzu), gali padidėti trombinės mikroangiopatijos (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą ir trombinę trombocitopeninę purpurą) rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi gydymas takrolimuzu gali būti susijęs su hiperkalemija arba gali padidinti prieš gydymą buvusią hiperkalemiją, reikia vengti vartoti daug kalio arba kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz.,

amilorido, triamtereno ar spironolaktono) (žr. 4.4 skyrių). Takrolimužą kartu su kitais kalio kiekį serume didinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip trimetoprimas ir kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas) reikia vartoti atsargiai, nes žinoma, kad trimetoprimas veikia kaip kalį organizme sulaikantis diuretikas, toks kaip amiloridas. Rekomenduojama atidžiai stebėti kalio koncentraciją serume.

Takrolimuzo poveikis kitų vaistinių preparatų metabolizmui

Takrolimuzas yra žinomas CYP3A4 inhibitorius, todėl jo vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4, gali turėti įtakos šių vaistinių preparatų metabolizmui. Vartojant kartu su ciklosporinu, pailgėja ciklosporino pusinės eliminacijos laikas. Be to, galimas papildomas (sinerginis) nefrotoksinis poveikis. Dėl šios priežasties ciklosporino ir takrolimuzo nerekomenduojama vartoti kartu ir takrolimužą vartojančius pacientus, kurie anksčiau gydėsi ciklosporinu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nustatyta, kad takrolimuzas didina kraujyje fenitoino koncentraciją.

Kadangi takrolimuzas gali sumažinti steroidinių kontraceptikų klirensą ir padidinti hormonų kiekį, į tai reikia atsižvelgti pasirenkant kontracepcijos priemones.

Apie takrolimuzo sąveiką su statinais duomenų nepakanka. Klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant takrolimužą kartu su statinais pastarųjų farmakokinetika žymiau nesikeičia.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzas gali sumažinti pentobarbitalio ir antipirino klirensą ir pailginti jų pusinės eliminacijos laiką.

Mikofenolio rūgštis. Reikia imtis atsargumo priemonių keičiant kombinuotą gydymą ciklosporinu, kuris trikdo mikofenolio rūgšties enterohepatinę recirkuliaciją, kombinuotu gydymu takrolimuzu, kuris tokio poveikio neturi, nes tai gali sukelti mikofenolio rūgšties ekspozicijos pokyčių. Veikliosios medžiagos, trikdančios mikofenolio rūgšties enterohepatinį ciklą, gali sumažinti mikofenolio rūgšties kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą. Gali būti reikalingas terapinis mikofenolio rūgšties stebėjimas keičiant gydymą ciklosporinu gydymu takrolimuzu ir atvirkščiai.

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, todėl, gydantis takrolimuzu, skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti vartoti gyvas susilpnintas vakcinas (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Iš moterų tyrimų gauti duomenys rodo, kad takrolimuzas praeina per žmogaus placentą. Naujagimiams kyla hiperkalemijos rizika (pvz., 7,2 % naujagimių, t. y. 8 iš 111), kuri paprastai išnyksta savaime. Nėščioms moterims galima apsvarstyti skirti gydymą takrolimuzu, kai nėra saugesnės alternatyvos, ir kai gydymo nauda didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei vaistinio preparato buvo vartota nėštumo metu, patariama stebėti naujagimį dėl galimo nepageidaujamo takrolimuzo poveikio (ypač dėl poveikio inkstams).

Neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo rezultatai [EUPAS37025]

Poregistraciniame saugumo tyrime buvo išanalizuoti 2 905 nėštumai iš Tarptautinio nėštumo po atliktos transplantacijos registro (angl. *Transplant Pregnancy Registry International*, TPRI), siekiant įvertinti moterų, gydytų takrolimuzu (383 perspektyviai registruotos pacientės, iš kurių 247 pacientėms buvo atlikta inkstų transplantacija ir 136 pacientėms buvo atlikta kepenų transplantacija), ir moterų, kurios vartojo kitus imunosupresantus, nėštumo baigtis. Remiantis ribotais duomenimis (289 perspektyviai užregistruoti nėštumai, kurių 1-ąjį trimestrą buvo vartojama takrolimuzo), tyrimo rezultatai nerodė padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos. Tarp moterų, gydytų takrolimuzu, pastebėtas didesnis savaiminio persileidimo dažnis, palyginti su alternatyviais imunosupresantais gydytomis moterimis. Vertinant pacientės, kurioms buvo atlikta inkstų transplantacija, tarp moterų, gydytų takrolimuzu, taip pat dažniau nustatyta preeklampsija. Tačiau apskritai nepakanka įrodymų, kad būtų galima daryti išvadą apie šių padarinių riziką. Tarp pacienčių, kurioms buvo atlikta inkstų ir kepenų transplantacija ir kurios vartojo takrolimužą, 45-55 % gyvų

gimusių kūdikių buvo neišnešioti, o 75-85 % jų gimė normalaus svorio pagal gestacinį amžių. Panašūs rezultatai pastebėti ir vartojant kitus imunosupresantus, nors išvadų nebuvo galima padaryti dėl riboto įrodymų kiekio.

Žiurkėms ir triušiams toksinis takrolimuzo poveikis embrionui ir vaisiui nustatytas skiriant dozes, kurios sukėlė toksinį poveikį vaikingoms patelėms (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Žmonių stebėjimo duomenimis nustatyta, kad takrolimuzo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Kadangi negalima paneigti žalingo poveikio naujagimiui, Tacforius vartojančioms moterims negalima žindyti.

Vaisingumas

Stebėtas neigiamas takrolimuzo poveikis žiurkių patinų vaisingumui, t.y. sumažėjo spermatozoidų kiekis ir judrumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Takrolimuzas gali sukelti regėjimo ir nervų sistemos sutrikimus. Šis poveikis sustiprėja, jeigu kartu su takrolimuzu vartojama alkoholio.

Takrolimuzo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimai atlikti nebuvo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamų reakcijų ypatumus, susijusius su imuninę sistemą slopinančiais vaistais, dažnai nustatyti sunku atsižvelgiant į pačios ligos ypatumus ir daugelio kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikį.

Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios > 10% pacientų) yra tremoras, inkstų veiklos sutrikimas, hiperglikeminė būklė, cukrinis diabetas, hiperkalemija, infekcijos, hipertenzija ir nemiga.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Kaip gerai žinoma apie kitus stipriai imuninę sistemą slopinančius preparatus, takrolimuzu gydomiems pacientams dažnai padidėja infekcinių ligų rizika (ją sukelia virusai, bakterijos, grybeliai ar pirmuonys). Gali pasunkėti prieš gydymą buvusios infekcinės ligos eiga. Galima tiek vietinė, tiek išplitusi infekcinė liga.

Gauti pranešimai apie CMV infekciją, su BK virusu susijusią nefropatiją bei JC viruso sukeltą progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais, įskaitant takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulėmis.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Imunosupresiniais vaistinėmis preparatais gydomiems pacientams yra didesnė navikų susidarymo rizika. Gauta pranešimų apie su gydymu takrolimuzu susijusių tiek gerybinių, tiek piktybinių navikų

atvejus, įskaitant su EBV susijusias limfoproliferacines ligas, odos piktybinius darinius ir Kapoši sarkomą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, trombocitopenija, leukopenija, pakitę eritrocitų tyrimo rodikliai, leukocitozė.
Nedažni: krešumo sutrikimai, pancitopenija, neutropenija, pakitę krešumo ir kraujavimo tyrimų rodmenys, trombinė mikroangiopatija.
Reti: trombocitopeninė purpura su trombų susidarymu, hipoprotrombinemija.
Dažnis nežinomas: gryna eritropoezės ląstelių aplazija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, febrili neutropenija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Takrolimuzu gydomiems pacientams pasitaikė alerginių ir anafilaksinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Endokrininiai sutrikimai

Reti: padidėjęs kūno ir veido plaukuotumas (hirsutizmas).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: cukrinis diabetas, hiperglikemija, hiperkalemija.
Dažni: metabolinė acidozė, kiti elektrolitų apykaitos sutrikimai, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezemia, hipokalemija, hipokalcemija, apetito stoka, hipercholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija.
Nedažni: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija.

Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga.
Dažni: konfūzija, orientacijos sutrikimas, depresija, nerimo sutrikimas, haliucinacijos, psichikos ligos, depresinė nuotaika, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai.
Nedažni: psichozės.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas, tremoras.
Dažni: nervų sistemos sutrikimai, traukuliai, suvokimo sutrikimai, periferinė neuropatija, svaigulys, parastezijos ir jutimo sutrikimai, sutrikęs gebėjimas rašyti.
Nedažni: encefalopatija, kraujosruvos galvos smegenyse ir smegenų kraujotakos sutrikimai, koma, kalbos sutrikimai, paralyžius ir parėzė, amnezija
Reti: padidėjęs tonusas.
Labai reti: miastenija.
Dažnis nežinomas: užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES).

Akių sutrikimai

Dažni: akių sutrikimai, pablogėjęs regėjimas, fotofobija.
Nedažni: katarakta.
Reti: aklumas.
Dažnis nežinomas: optinė neuropatija.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse.
Nedažni: susilpnėjusi klausa.
Reti: neurosensorinis kurtumas.
Labai reti: pablogėjusi klausa.

Širdies sutrikimai

Dažni: išeminė širdies liga, tachikardija.

Nedažni: širdies nepakankamumas, skilvelinės aritmijos ir širdies sustojimas, supraventrikulinės aritmijos, kardiomiopatijos, skilvelių hipertrofija, širdies plakimas.
 Reti: skysčio sankaupa perikarde.
 Labai reti: *Torsades de pointes*.

Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis).
 Dažni: tromboembolinės ir ischeminės komplikacijos, hipotenziją sukeliantys kraujagyslių sutrikimai, kraujavimas, periferinių kraujagyslių sutrikimai.
 Nedažni: galūnių giliųjų venų trombozė, šokas, infarktas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: parenchiminės plaučių ligos, dusulys, skystis pleuros ertmėje, kosulys, faringitas, nosies užburkimas ir gleivinės uždegimas.
 Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma.
 Reti: ūminis kvėpavimo sutrikimo (respiracinio distreso) sindromas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas.
 Dažni: virškinimo sistemos sutrikimai, vėmimas, skrandžio ir pilvo skausmas, virškinimo trakto uždegimas, kraujosruvos skrandyje ir žarnyne, skrandžio ir žarnyno išopėjimas ir perforacija, ascitas, stomatitas ir opos burnoje, vidurių užkietėjimas, dispepsija, dujų išsiskyrimas iš žarnyno, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis.
 Nedažni: ūminis ir lėtinis pankreatitas, paralyžinis žarnų nepraeinamumas, gastroezofaginis refluksas, skrandžio išsistūtinimo sulėtėjimas.
 Reti: kasos pseudocistos, dalinis žarnų nepraeinamumas.

Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Dažni: tulžies latako sutrikimai, kepenų audinio pažeidimas, hepatitas, cholestazė, gelta.
 Reti: kepenų ligos dėl venų užakimo, kepenų arterijos trombozė.
 Labai reti: kepenų veiklos sutrikimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: bėrimas, niežulys, alopecija, spuogai, padidėjęs prakaitavimas.
 Nedažni: dermatitas, jautrumas šviesai.
 Reti: toksinė epidermio nekrolizė [Lajelio (*Lyell*) sindromas].
 Labai reti: Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija, nugaros skausmas, raumenų spazmai, galūnių skausmas.
 Nedažni: sąnarių ligos.
 Reti: sumažėjęs judrumas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni: inkstų veiklos sutrikimas.
 Dažni: inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas, toksinė nefropatija, inkstų tubulinė nekrozė, šlapimo pakitimai, oligurija, šlapimo pūslės ir šlaplės ligų simptomai.
 Nedažni: hemolizinis ureminis sindromas, anurija. Labai reti: nefropatija, hemoraginis cistitas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: mėnesinių sutrikimas ir kraujavimas iš gimdos.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, skausmas, diskomforto pojūtis, asteninė būseną, patinimai, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis.

Nedažni: gripui panaši liga, nervingumas, nenormali savijauta, dauginiai organų pažeidimai, spaudimo jausmas krūtinėje, temperatūros netoleravimas.

Reti: traukuliai, opos, spaudimo jausmas krūtinėje, troškulys.

Labai reti: padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

Tyrimai

Labai dažni: pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai.

Dažni: padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs svoris.

Nedažni: padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis.

Labai reti: echokardiogramos pakitimai, elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas.

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas.

Pastebėta klaidingo vaisto vartojimo atvejų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojui neprižiūrint atliktą greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Pranešta apie su tuo susijusius transplantato atmetimo atvejus (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Galūnių skausmas, kaip dalis kalcineurino inhibitorių sukeliama skausmo sindromo (CIPS – *Calcineurin-Inhibitor Pain Syndrome*), buvo nurodytas daugelio paskelbtų atvejų ataskaitose. Jis paprastai apibūdinamas kaip abipusis ir simetrinis, stiprus skausmas, plintantis į apatines galūnes ir gali būti siejamas su takrolimuzo supraterapine doze. Sindromas gali reaguoti į takrolimuzo dozės sumažinimą. Kai kuriais atvejais, gydymą buvo būtina pakeisti alternatyvia imunosupresine terapija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimo atvejus yra nedaug. Aprašyti keletas atsitiktinio takrolimuzo perdozavimo atvejų; jų požymiai buvo tremoras, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, infekcinės ligos, dilgėlinė, letargija bei padidėjęs kraujo serume azoto, kreatinino ir alanino aminotransferazės kiekis.

Jokių specifinių takrolimuzo priešnuodžių nėra. Vaistinio preparato perdozavus, reikia taikyti bendras gyvybę palaikančias priemones, gydyti perdozavimo simptomus.

Dėl didelio molekulinio svorio, blogo tirpumo vandenyje, intensyvaus susijungimo su eritrocitų ir kraujo plazmos baltymais, manoma, kad takrolimuzas dializės metu iš organizmo nepašalinamas.

Pavieniams pacientams, kuriems buvo nustatyta labai didelė vaisto koncentracija kraujo plazmoje, hemofiltracija ar hemodializė su filtracija veiksmingai padėjo sumažinti toksinę vaisto koncentraciją.

Tais atvejais, kai vaistinio preparato buvo perdozuota geriant, veiksminga priemonė gali būti skrandžio plovimas, adsorbentų (pavyzdžiui aktyvintos anglies) vartojimas, jei jie vartojami praėjus nedaug laiko po vaisto išgėrimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD02.

Veikimo mechanizmas

Molekuliniu lygiu takrolimuzo poveikis priklauso nuo jo susijungimo su ląstelės citozoliniu baltymu (FKBP 12), kuris atsako už komplekso sancaupą ląstelėje. FKBP 12-takrolimuzo kompleksas specifiniu konkurenciniu būdu susijungia su kalcineurinu ir slopina jo veikimą; dėl to vyksta nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimo T limfocituose slopinimas ir šitaip sulaikoma transkripcija citokinių genuose.

Takrolimuzas pasižymi labai stipriu imunosupresiniu poveikiu, patvirtintu *in vitro* ir *in vivo* eksperimentuose.

Ypač takrolimuzas slopina citotoksinių limfocitų, labiausiai atsakingų už transplantato atmetimą, formavimąsi. Takrolimuzas slopina T limfocitų aktyvinimą ir nuo T helperių priklausančią B limfocitų proliferaciją, taip pat limfocinų (tokių, kaip interleukino 2, interleukino 3 ir γ interferono) susidarymą ir interleukino 2 receptoriaus ekspresiją.

Klinikinių tyrimų, atliktų vartojant takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių vieną kartą per parą, rezultatai

Kepenų transplantacija

Takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių ir takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių veiksmingumas bei saugumas, abiejų preparatų skiriant kartu su kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 471 recipientą, kuriems buvo pirmą kartą atlikta kepenų transplantacija. Ūminių biopsijos būdu patvirtintų atmetimo reakcijų atvejų dažnis per pirmąsias 24 savaites po transplantacijos buvo 32,6 % takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulės vartojusių pacientų grupėje (N=237) ir 29,3% takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulės vartojusių grupėje (N = 234). Skirtumas tarp gydymo režimų (takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulės – takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulės) buvo 3,3 % (95 % pasikliautinumo intervalas [-5,7 %, 12,3 %]). 12 mėnesių trukmės pacientų išgyvenamumo dažnis buvo, atitinkamai, 89,2% pailginto atpalaidavimo kapsulės ir 90,8 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulės vartojusių grupėse; pailginto atpalaidavimo kapsulių vartojusių grupėje mirė 25 pacientai (14 moterų ir 11 vyrų), o takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vartojusių grupėje – 24 pacientai (5 moterys ir 19 vyrų). 12 mėnesių trukmės transplantato išlikimo dažnis buvo, atitinkamai, 85,3 % pailginto atpalaidavimo kapsulių ir 85,6 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vartojusių grupėse.

Inkstų transplantacija

Takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių ir takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių veiksmingumas bei saugumas, abiejų preparatų skiriant kartu su mikofenolato mofetiliu (MMF) ir kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 667 recipientus, kuriems buvo pirmą kartą atlikta inksto transplantacija. Ūminių biopsijos būdu patvirtintų atmetimo reakcijų atvejų dažnis per pirmąsias 24 savaites po transplantacijos buvo 18,6% pailginto atpalaidavimo kapsulių vartojusių pacientų grupėje (N = 331) ir 14,9 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vartojusių grupėje (N = 336). Skirtumas tarp gydymo režimų (takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulės – takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulės) buvo 3,8 % (95 % pasikliautinumo intervalas [-2,1 %, 9,6 %]). 12 mėnesių trukmės pacientų išgyvenamumo dažnis buvo, atitinkamai, 96,9 % takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių ir 97,5 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vartojusių grupėse; pailginto atpalaidavimo kapsulių vartojusių grupėje mirė 10 pacientų (3 moterys ir 7 vyrai), o takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių grupėje – 8 pacientai (3 moterys ir 5 vyrai). 12 mėnesių

trukmės transplantato išlikimo dažnis buvo, atitinkamai, 91,5 % takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių ir 92,8 % greito atpalaidavimo kapsulių vartojusiųjų grupėse.

Takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių, ciklosporino ir takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių veiksmingumas bei saugumas, visų preparatų skiriant kartu su basiliksimabo antikūnų indukcinė terapija, MMF ir kortikosteroidais, buvo palygintas tiriant 638 recipientus, kuriems buvo pirmą kartą atlikta inksto transplantacija. Po 12 mėnesių vartojimo preparatų veiksmingumo nebuvimo (kuris apibūdinamas kaip pacientų mirtis, transplantato netekimas, biopsijos būdu patvirtinta ūminė atmetimo reakcija ar paciento nedalyvavimas tolesniame stebėjime) atvejų dažnis buvo 14,0 % takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių vartojusių pacientų grupėje (N = 214), 15,1 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vartojusiųjų grupėje (N = 212) ir 17,0 % ciklosporino grupėje (N = 212). Skirtumas tarp gydymo režimų buvo: -3,0 % (takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulės-ciklosporinas) (95,2 % pasikliautinumo intervalas [-9,9 %, 4,0 %]) lyginant takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių arba ciklosporino poveikį bei -1,9 % (takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių -ciklosporinas) (95,2 % pasikliautinumo intervalas [-8,9 %, 5,2 %]) lyginant takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių arba ciklosporino poveikį. 12 mėnesių trukmės pacientų išgyvenamumo dažnis buvo, atitinkamai, 98,6 % takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių, 95,7 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių ir 97,6 % ciklosporino vartojusiųjų grupėse; takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių vartojusiųjų grupėje mirė 3 pacientai (visi vyrai), takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių grupėje – 10 pacientų (3 moterys ir 7 vyrai), o ciklosporino grupėje – 6 pacientai (3 moterys ir 3 vyrai). 12 mėnesių trukmės transplantato išlikimo dažnis buvo, atitinkamai, 96,7 % takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių, 92,9 % takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių ir 95,7 % ciklosporino vartojusiųjų grupėse.

Klinikinis du kartus per parą vartojamų takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių veiksmingumas ir saugumas pirminių organų transplantacijų atvejais

Pagal prospektyvinių tyrimų duomenis, geriamosios takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulės, kaip preparatas pirminei imunosupresijai sukelti, tirtas 175 pacientams po plaučių, 475 po kasos ir 630 po žarnų persodinimo. Apibendrinant, geriamųjų takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių saugumas šiuose tyrimuose buvo panašus kaip ir dideliuose tyrimuose, kai takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulės vartotas pirminiam gydymui po kepenų, inkstų ir širdies persodinimo. Didelės apimties tyrimų veiksmingumo rezultatai, esant kiekvienai išvardytai indikacijai, apibendrinti toliau.

Plaučių transplantacija

Tarpinės naujo multicentrinio geriamojo takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių tyrimo duomenų analizės metu vertinti 110 pacientų, kurie buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti į gydymo takrolimuzu ir ciklosporinu grupes santykiu 1:1. Gydymas takrolimuzu pradėtas intravenine 0,01-0,03 mg/kg kūno svorio per parą doze; geriamojo takrolimuzo dozė buvo 0,05-0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per pirmuosius metus po transplantacijos ūmaus transplantato atmetimo atvejai pacientams, gydytiems takrolimuzu, palyginti su ciklosporinu, pasitaikė rečiau (11,5 % palyginti su 22,6 %), taip pat rečiau pasitaikė vėlyvoji atmetimo reakcija, obliteruojančio bronchiolito sindromas (2,86 % palyginti su 8,57 %). Po vienerių metų gyvi liko 80,8 % pacientų, vartojusių takrolimuzą ir 83 % pacientų, vartojusių ciklosporiną.

Kitame palyginamajame tyrime 66 pacientai vartojo takrolimuzą, o 67 – ciklosporiną. Gydymas takrolimuzu buvo pradėdamas intravenine infuzija 0,025 mg/kg kūno svorio per parą doze, geriamojo takrolimuzo iš pradžių buvo vartojama 0,15 mg/kg kūno svorio per parą, po to dozė koreguojama tokiu būdu, kad kraujyje takrolimuzo planuojama mažiausia koncentracija būtų nuo 10 iki 20 ng/ml. Po vienerių metų išgyveno 83 % pacientų, gydytų takrolimuzu, ir 71 % pacientų, gydytų ciklosporinu, po dvejų metų - atitinkamai 76 % ir 66 %. ūmaus transplantato atmetimo reakcija per 100 paciento dienų buvo retesnė takrolimuzu gydytų grupėje (0,85 atvejai) negu ciklosporinu gydytų grupėje (1,09 atvejai). Obliteruojantis bronchiolitas pasitaikė 21,7 % pacientų takrolimuzo grupėje, palyginti su 38 % pacientų ciklosporino grupėje (p = 0,025). Žymiai daugiau ciklosporinu gydytų pacientų teko pereiti prie gydymo takrolimuzu (n = 13) negu takrolimuzu gydytų pradėti gydyti ciklosporinu (n = 2)(p = 0,02) (Keenan ir bendr., Ann. Thoracic Surgery, 1995,60:580).

Kitame dviejų centrų tyrime 26 pacientų, gydytų takrolimuzu, grupė palyginta su 24 pacientų, gydytų ciklosporinu, grupe. Gydytas takrolimuzu pradėtas nuolatine intravenine infuzija 0,05 mg/kg kūno svorio per parą doze arba duodant gerti po 0,1-0,3 mg/kg kūno svorio per parą, kuri vėliau koreguota išlaikant 12-15 ng/ml takrolimuzo planuojamą mažiausią koncentraciją kraujyje. Po vienerių metų takrolimuzu gydytų grupėje išgyvenamumas buvo 73,1 %, o ciklosporinu gydytų grupėje – 79,2 %. Ūmaus atmetimo reakcijų po plaučių persodinimo dažniau nebuvo takrolimuzo grupėje po 6 mėnesių (57,7 % palyginti su 45,8 %) ir po vienerių metų (50 % palyginti su 33,3 %). Trimis tyrimais nustatytas panašus išgyvenamumo dažnumas. Ūmaus transplantato atmetimo reakcijos dažnumas visuose trijuose tyrimuose buvo mažesnis takrolimuzo grupėje, viename tyrime takrolimuzo grupėje žymiai rečiau pasitaikė obliteruojančio bronchiolito sindromas.

Kasos transplantacija

Multicentriniame geriamojo takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių tyrime dalyvavo 205 pacientų po kasos-inkstų persodinimo, kurie atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į gydymo takrolimuzu (103 pacientai) ir ciklosporinu (102 pacientai) grupes. Iš pradžių takrolimuzo buvo skiriama gerti 0,2 mg/kg kūno svorio per parą dozė, kuri po to buvo koreguojama tokiu būdu, kad vartojant takrolimuzo jo koncentraciją kraujyje būtų 8-15 ng/ml penktą dieną, po 6 mėnesių – 5-10 ng/ml. Po kasos persodinimo pacientų, vartojusių takrolimuzo, po 1 metų išgyveno žymiai daugiau – 91,3 % palyginti su 74,5 %, vartojusių ciklosporino ($p < 0,0005$). Po inkstų persodinimo išgyvenamumas buvo panašus abiejose grupėse. 34 pacientams ciklosporinas buvo pakeistas takrolimuzu, tik 6 pacientams takrolimuzą reikėjo keisti kitu vaistu.

Žarnų transplantacija

Apie geriamojo takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vartojimą pirminiam gydymui po žarnų persodinimo paskelbti duomenys iš vieno centro rodo, kad iš 155 pacientų (65 persodintos tik žarnos, 75 – kepenys ir žarnos, 25 – keli vidaus organai) vartojusių takrolimuzo ir prednizolono po vienerių metų išgyveno 75 %, po 5 metų – 54 %, po 10 metų – 42 %. Pirmaisiais gydymo metais takrolimuzo iš pradžių buvo skiriama 0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per 11 metų, sukaupiant vis daugiau patyrimo, gydymo rezultatai nuolat gerėjo. Nauji tyrimo ir gydymo metodai, pvz., ankstyvas Epstein-Baro, citomegalijos virusų išaiškinimas, kaulų čiulpų persodinimas, interleukino 2 antagonisto daklizumabo papildomas vartojimas, nedidelė pradinė takrolimuzo dozė siekiant išlaikyti 10-15 ng/ml koncentraciją kraujyje, visai neseniai pradėtas persodinamo organo spinduliavimas gerino gydymo rezultatus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nustatyta, kad takrolimuzas absorbuojamas visame žmogaus virškinimo trakte. Išgertas takrolimuzas paprastai absorbuojamas greitai. Tacforius yra pailginto atpalaidavimo takrolimuzo forma, todėl jo absorbcija pailgėja, vidutiniškai maksimali takrolimuzo koncentracija (C_{max}) kraujyje susidaro apytikriai po 2 valandų (t_{max}).

Absorbcijos intensyvumas gali skirtis, vidutinis takrolimuzo biologinis prieinamumas (takrolimuzo greito atpalaidavimo kapsulių vaisto forma) svyruoja nuo 20 % iki 25 % (suaugusiųjų pacientų individualus svyravimas buvo nuo 6% iki 43%). Išgerto takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių biologinis prieinamumas mažėjo, jei jo buvo vartojama po valgio. Pailginto atpalaidavimo kapsulių absorbcijos greitis ir dydis mažėjo, kai jo buvo vartojama valgio metu. Tulžies išsiskyrimas takrolimuzo absorbcijos neveikia, todėl gydyti galima pradėti geriamąją Tacforius formą.

Nustatyta griežta koreliacija tarp takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių AUC ir jo pastovios koncentracijos kraujyje lygio. Todėl vaisto kiekio kraujyje tyrimai yra tinkamas rodiklis sisteminiam poveikiui įvertinti.

Pasiskirstymas

Takrolimuzo pasiskirstymas žmogaus organizme po jo infuzijos į veną yra dvifazis.

Sisteminėje kraujotakoje takrolimuzas stipriai susijungia su eritrocitais ir tokiu būdu susidaro jo pasiskirstymo santykis tarp viso kraujo tūrio ir plazmos apytikriai 20:1. Kraujo plazmoje takrolimuzas (>98,8 %) susijungia su baltymais, daugiausia su albuminu ir α -1-rūgščių glikoproteinu.

Takrolimuzas plačiai pasiskirsto organizme. Pasiskirstymo pusiausvyros koncentracijos tūris kraujo plazmoje apytikriai yra 1300 l (sveikiems asmenims). Tai atitinka vidutinę koncentraciją kraujyje - 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimuzas intensyviai metabolizuojamas kepenyse, pirmiausia veikiant citochromui P450-3A4 (CYP3A4) ir citochromui P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimuzas taip pat reikšmingai metabolizuojamas žarnyno sienelėje. Nustatyti keli metabolitai. Tik vieno iš jų imunosupresinis poveikis, panašus takrolimuzui, nustatytas *in vitro*. Kiti metabolitai pasižymėjo silpnu imunosupresiniu poveikiu arba išvis jo neturėjo. Sisteminėje kraujotakoje nedidelėse koncentracijose aptiktas tik vienas neveiklus metabolitas. Tokiu būdu, takrolimuzo metabolitai takrolimuzo farmakologinio aktyvumo nepapildo.

Eliminacija

Takrolimuzo klirensas žemas. Sveikiems asmenims bendrasis klirensas, nustatytas pagal koncentraciją kraujyje, vidutiniškai lygus 2,25 l/val. Suaugusiems pacientams po kepenų, inkstų ir širdies transplantacijos, nustatyti duomenys yra 4,1 l/val., 6,7 l/val., ir 3,9 l/val. atitinkamai. Manoma, kad didesnis klirensas po transplantacijos esti dėl tokių faktorių, kaip sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs baltymo kiekis, dėl kurių padidėja laisvoji takrolimuzo frakcija, arba pasireiškia kortikosteroidų indukuotas didesnis metabolizmas.

Takrolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir kintantis. Sveikiems asmenims vidutinis pusinės eliminacijos laikas kraujyje apytikriai yra 43 valandos.

Sušvirkštus į veną ir davus išgerti žymėto ^{14}C takrolimuzo, didžiausia radioaktyviųjų medžiagų dalis išsiskyrė su išmatomis. Apytikriai 2 % radioaktyvumo pašalinta su šlapimu. Mažiau nei 1 % nepakitusio takrolimuzo rasta išmatose ir šlapime; vadinasi, takrolimuzas iki išsiskyrimo beveik visiškai metabolizuojamas. Pagrindinis išsiskyrimas vyksta su tulžimi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiniais kartotinių dozių poveikio tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis babuiniais nustatyta, kad didžiausias takrolimuzo toksinis poveikis tenka inkstams ir kasai. Žiurkių organizme takrolimuzas sukėlė toksinį poveikį nervų sistemai ir akims. Kai vaisto buvo švirkščijama į veną triušiams, jiems nustatytas laikinas toksinis poveikis širdžiai.

Sušvirkštus į veną greitos infuzijos būdu, arba suleidžiant iš karto nuo 0,1 iki 1,0 mg/kg kūno svorio takrolimuzo dozę kai kurioms gyvūnų rūšims pastebėtas QTc intervalo pailgėjimas. Vartojant tokiomis dozėmis pasiektos didžiausios koncentracijos kraujyje buvo didesnės kaip 150 ng/ml; tai daugiau kaip 6 kartus viršija vidutines didžiausias koncentracijas, nustatytas vartojant takrolimuzo pailginto atpalaidavimo kapsulių klinikinės transplantacijos metu.

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui buvo nustatytas žiurkėms ir triušiams, kai vaisingoms patelėms buvo duodamos dozės, sukeliančios reikšmingą toksinį poveikį. Žiurkių patelėms dauginimosi funkcijos sutrikimai, įskaitant palikuonių atsivedimą, išryškėjo duodant toksines dozes; nustatytas mažesnis jauniklių gimimo svoris, sumažėjęs gyvybingumas ir sutrikęs augimas.

Nustatyta, kad takrolimuzas neigiamai veikia žiurkių patinų vaisingumą: sumažėja spermatozoidų skaičius ir judrumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Etilceliuliozė
Hipromeliozė 2910
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg / pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Titano dioksidas (E 171)
Želatina

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Titano dioksidas (E 171)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Ponceau 4R (E 124)
Želatina

Spausdinimo dažai

Šelakas
Propilenglikolis
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Takrolimuzas negali kontaktuoti su PVC (polivinilchloridu). Vamzdelių, švirkštų ar kitų priemonių, naudojamų Tacforius kapsulių turinio suspensijai paruošti, sudėtyje negali būti PVC.

6.3 Tinkamumo laikas

Tacforius 0,5 mg / 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

2 metai

Tacforius 3 mg / 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

30 mėnesių

Atidarius aliuminio pakuotę: 1 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidri PVC/PVDC aliuminio lizdinė plokštelė arba dalomoji perforuota lizdinė plokštelė, kuri yra aliuminio pakuotėje su sausikliu; lizdinėje plokštelėje yra 10 kapsulių.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Pakuotės dydis: 30, 50 ir 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba 30x1, 50x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Pakuotės dydis: 30, 50, 60 ir 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba 30x1, 50x1, 60x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Takrolimuzas pasižymi imunosupresiniu poveikiu, todėl ruošiant takrolimuzo vaistinius preparatus reikia stengtis neįkvėpti kapsulėse esančių miltelių ir vengti jų tiesioginio sąlyčio su oda ar gleivinėmis. Tokio sąlyčio atveju būtina nuplauti odą ir praplauti paveiktą akį ar akis.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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 pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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 pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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 pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. gruodžio 8 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. rugpjūčio 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroatija

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, č.p.
305 Opava-Komárov
74770
Čekija

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 0,5 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tacforius 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ALUMINIO MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 1 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
60 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
60x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tacforius 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ALUMINIO MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 3 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tacforius 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ALUMINIO MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir dažiklio ponceau 4R. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
30x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
50x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Negalima nuryti sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tacforius 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

ALUMINIO MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės
tacrolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Teva B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Visas kapsules reikia išgerti per 1 metus po aliuminio pakuotės atidarymo ir prieš pasibaigiant tinkamumo laikui.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti vieną kartą per parą.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

takrolimuzas (*tacrolimusum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tacforius ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tacforius
3. Kaip vartoti Tacforius
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tacforius
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tacforius ir kam jis vartojamas

Tacforius sudėtyje veiklioji medžiaga yra takrolimuzas. Tai yra imunosupresantas. Po organo (kepenų, inkstų) persodinimo, Jūsų organizmo imuninė sistema bandys atmesti naują organą. Tacforius vartojamas Jūsų organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti ir užtikrinti, kad persodintas organas būtų priimtas organizme.

Tacforius gali būti skiriamas Jums vartoti jau prasidėjus persodintų kepenų, inksto ar širdies atmetimo reakcijai, jei bet koks ankstesnis gydymas neužtikrino imuninio atsako kontrolės po organų persodinimo.

Tacforius skirtas suaugusiems pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tacforius

Tacforius vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija takrolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija sirolimuzui arba kuriam nors makrolidų grupės antibiotikui (pvz., eritromicinui, klaritromicinui, josamicinui).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Ir takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulių (pvz. Tacni), ir Tacforius pailginto atpalaidavimo kapsulių veiklioji medžiaga yra takrolimuzas. Tačiau Tacforius pailginto atpalaidavimo kapsules reikia vartoti vieną kartą per parą, tuo tarpu tiesioginio atpalaidavimo kapsules reikia vartoti du kartus per parą. Taip yra todėl, kad Tacforius kapsulės užtikrina pailgintą takrolimuzo atpalaidavimą (lėtesnį atpalaidavimą per ilgesnį laikotarpį). Tacforius pailginto atpalaidavimo kapsulės ir takrolimuzo tiesioginio atpalaidavimo kapsulės nėra sukeičiami preparatai.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Tacforius:

- jei Jūs vartojate bet kokių vaistų, išvardintų skyriuje „Kiti vaistai ir Tacforius“;
- jei Jūs sirgote arba sergate kepenų liga;
- jei Jūs viduriuojate ilgiau nei vieną dieną;
- jei Jūs jaučiate stiprų pilvo skausmą, kuris esti kartu arba be tokių kitų simptomų, kaip drebulys, karščiavimas, pykinimas ar vėmimas;
- jei Jums yra širdies elektrinio aktyvumo pokytis, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“;
- jei Jums yra arba buvo smulkiausių kraujagyslių pažeidimas, žinomas kaip trombinė mikroangiopatija ir (arba) trombinė trombocitopeninė purpura ir (arba) hemolizinis ureminis sindromas. Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė karščiavimas, kraujosruvos po oda (kurios gali pasirodyti raudonų taškelių pavidalu), nepaaiškinamas nuovargis, sumišimas, odos arba akių pageltimas, šlapimo išsiskyrimo sumažėjimas, regos praradimas ir traukuliai (žr. 4 skyrių). Takrolimužą vartojant kartu su sirolimuzu ar everolimuzu, gali padidėti šių simptomų atsiradimo rizika.

Venkite vartoti augalinius vaistus (pvz., jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatus) arba kitus augalinius preparatus, nes jie gali turėti įtakos Tacforius veiksmingumui ir dozei, kurią turėsite suvartoti. Jei abejojate, prieš vartodami bet kokius augalinius vaistus ar kitus preparatus pasitarkite su gydytoju.

Gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų vartojamą Tacforius dozę.

Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju. Jūsų gydytojas reguliariai gali nurodyti atlikti kraujo, šlapimo, širdies veiklos, regėjimo tyrimus, kad galėtų nuspręsti, kokia Tacforius dozė Jums yra tinkamiausia.

Kol vartojate Tacforius saugokitės saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių. To reikia, nes vartojant imunosupresantus gali padidėti odos vėžio rizika. Dėvėkite tinkamai saugančius drabužius ir naudokite kremus nuo saulės su dideliu apsaugos faktoriumi.

Atsargumo priemonės ruošiant:

Ruošiant reikia vengti tiesioginio vaisto sąlyčio su bet kokia kūno vieta, pavyzdžiui oda, akimis ar stengtis neįkvėpti takrolimuzo kapsulėse esančių miltelių. Tokio sąlyčio atveju plaukite odą ir akis.

Vaikams ir paaugliams

Tacforius nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Tacforius

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tacforius nerekomenduojama vartoti kartu su ciklosporinu (kitu vaistu, naudojamu persodinto organo atmetimo prevencijai).

Jei Jums reikia lankytis ne pas transplantacijos specialistą, o pas kitą gydytoją, jam pasakykite, kad vartojate takrolimužą. Jei Jums reikėtų vartoti kitą vaistą, kuris gali padidinti ar sumažinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje, gydytojui gali reikėti pasitarti su Jus prižiūrinčiu transplantacijos specialistu.

Tacforius koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, kitų vaistų koncentracijai kraujyje taip pat gali turėti įtakos Tacforius, todėl gali prireikti laikinai nutraukti Tacforius vartojimą arba padidinti ar sumažinti jo dozę.

Kai kuriems kitus vaistus vartojusiems pacientams padidėjo takrolimuzo koncentracija kraujyje. Tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, tokį kaip inkstų, nervų sistemos ir širdies ritmo sutrikimai (žr. 4 skyrių).

Pradėjus vartoti kitą vaistą, poveikis Tacforius koncentracijai kraujyje gali pasireikšti labai greitai, todėl pirmąsias kelias dienas nuo kito vaisto vartojimo pradžios gali tekti nuolat ir dažnai tirti Tacforius koncentraciją kraujyje. Ją ir toliau gali tekti dažnai tirti, jei gydymas kitu vaistu bus tęsiamas. Kai kurie kiti vaistai takrolimuzo koncentraciją kraujyje gali sumažinti, todėl gali padidėti persodinto organo atmetimo rizika. Konkrečiai, Jūs turite pasakyti gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote šiuos vaistus:

- priešgrybelinius vaistus ir antibiotikus, ypač vadinamosios makrolidų grupės antibiotikus, vartojamus infekcinėms ligoms gydyti, pvz., ketokonazolą, flukonazolą, itraconazolą, pozakonazolą, vorikonazolą, klotrimazolą, izavukonazolą, mikonazolą, kaspofunginą, telitromiciną, eritromiciną, klaritromiciną, josamiciną, azitromiciną, rifampiciną, rifabutiną, izoniazidą ir flukloksaciliną;
- letermovirą, kuris vartojamas siekiant užkirsti kelią CMV (žmogaus citomegaloviruso) sukeliams ligoms;
- ŽIV proteazės inhibitorius (pvz., ritonavirą, nelfinavirą, sakvinavirą), farmakokinetiką stiprinantį vaistą kobicistatą ir tablečių derinius arba ŽIV nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (efavirenzą, etraviriną, nevirapiną), vartojamus ŽIV infekcijos gydymui;
- HCV proteazės inhibitorius (pvz., telaprevirą, boceprevirą, ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro derinį kartu su dasabuviru arba be jo, elbasvirą / grazoprevirą ir glecaprevirą / pibrentasvirą), vartojamus hepatito C infekcijos gydymui;
- nilotinibą ir imatinibą, idelalisibą, ceritinibą, krizotinibą, apalutamidą, enzalutamidą arba mitotaną (vartojami tam tikrų vėžio rūšių gydymui);
- mikofenolio rūgštį, kuri vartojama imuninės sistemos slopinimui tam, kad būtų išvengiama persodinto organo atmetimo;
- vaistus skrandžio opos ir rūgšties reflukso (rėmens) gydymui (pvz., omeprazolą, lansoprazolą ar cimetidiną);
- antiemetikus, tai yra vaistus vartojamus pykinimo ir vėmimo gydymui (pvz., metoklopramidą);
- cisapridą arba antacidinius vaistus magnio hidroksidą ir aliuminio hidroksidą rėmens gydymui;
- geriamuosius kontraceptinius preparatus ir kitus hormoninius preparatus, kuriuose yra etinilestradiolio arba hormoninius preparatus, kuriuose yra danazolio;
- vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti (pvz., nifedipiną, nikardipiną, diltiazemą ir verapamilį);
- antiaritminius vaistus (amjodaroną), vartojamus širdies ritmo sutrikimams (t.y. nereguliariems širdies susitraukimams) koreguoti;
- preparatus, vadinamus statinais, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio ir trigliceridų kiekiui mažinti;
- karbamazepiną, fenitoiną ir fenobarbitalį, vaistus epilepsijai gydyti;
- kanabidiolį (tarp kitų vartojimo indikacijų – traukulių gydymas);
- metamizolą, vartojamą skausmui ir karščiavimui gydyti;
- antinksčių žievės steroidinius hormonus prednizoloną ir metilprednizoloną, priklausančius kortikosteroidų grupei vaistus, vartojamus uždegimams gydyti arba imuninei sistemai slopinti (pvz., esant persodinto organo atmetimo reakcijai);
- nefazodoną, vaistą depresijai gydyti;
- augalinių vaistų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) arba kininio citrinvyčio (*Schisandra sphenanthera*) ekstrakto.

Pasakykite gydytojui, jei Jums taikomas gydymas nuo hepatito C. Dėl vaistų nuo hepatito C gali pakisti kepenų funkcija ir takrolimuzo koncentracija kraujyje. Takrolimuzo koncentracija kraujyje gali sumažėti arba padidėti priklausomai nuo vaistų, paskirtų gydyti hepatitui C. Kai pradėsite gydymą nuo hepatito C, gydytojui gali tekti atidžiai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus pakoreguoti Tacforius dozę.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate ar Jums reikia vartoti ibuprofeną (skirtą gydyti karščiavimą, uždegimą ir skausmą), antibiotikus (kotrimoksazolą, vankomiciną arba aminoglikozidų grupės antibiotikus, tokius kaip gentamicinas), amfotericiną B (skirtą gydyti grybelių sukeltas infekcijas) arba antivirusinius vaistus (skirtus gydyti virusines infekcijas, pvz., aciklovirą, ganciklovirą, cidofovirą,

foskarneta). Šiuos vaistus vartojant kartu su Tacforius gali pasunkėti inkstų ar nervų sistemos sutrikimai.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate sirolimuzą ar everolimuzą. Takrolimuzą vartojant kartu su sirolimuzu ar everolimuzu, gali padidėti trombinės mikroangiopatijos, trombinės trombocitopeninės purpuros ir hemolizinio ureminio sindromo atsiradimo rizika (žr. 4 skyrių).

Kai gydotės Tacforius, Jūsų gydytojas taip pat turi žinoti, jei vartojate kalio papildus arba diuretikus širdies ligai, padidėjusiam kraujospūdžiui arba inkstų ligai gydyti (pvz., amiloridą, triamtereną arba spironolaktoną), arba antibiotikus trimetoprimą ar kotrimoksazolą, kurie gali padidinti kalio koncentraciją Jūsų kraujyje, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU pvz., ibuprofeną), vartojamus nuo karščiavimo, uždegimo ir skausmo, antikoagulantus (vaistus skystinančius kraują) arba geriamus vaistus cukriniam diabetui gydyti.

Jeigu Jums reikia skiepytis, prieš tai pasakykite gydytojui.

Tacforius vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartojant Tacforius reikia vengti valgyti greipfrutus (taip pat gerti jų sultis), nes tai gali įtakoti vaisto koncentraciją kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vieno tyrimo metu buvo vertinamos moterų, gydytų takrolimuzu, ir moterų, gydytų kitais imunosupresantais, nėštumo baigtys. Nors šiame tyrime nepakanka įrodymų išvadoms padaryti, buvo pranešta, kad pacientėms, kurioms buvo atlikta kepenų ir inkstų transplantacija, ir kurios buvo gydytos takrolimuzu, dažniau įvyko persileidimas, taip pat pacientėms, kurioms buvo atlikta inkstų transplantacija, dažniau pasireiškė nuolatinė hipertenzija, susijusi su baltymų patekimu į šlapimą, išsivystanti nėštumo metu arba po gimdymo (būklė, vadinama preeklampsija). Nenustatyta padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, susijusios su takrolimuzo vartojimu. Takrolimuzas patenka į žindymės pieną. Todėl vartojant Tacforius žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų jei po Tacforius vartojimo jaučiate svaigulį ar mieguistumą, pablogėja regėjimas. Šie požymiai pasitaiko dažniau, jei kartu vartojami alkoholiniai gėrimai.

Tacforius sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Tacforius 5 mg kapsulių sudėtyje yra ponceau 4R

Jis gali sukelti alergines reakcijas.

3. Kaip vartoti Tacforius

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šį vaistą Jums gali paskirti tik gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, kuriems atlikta transplantacija.

Kiekvieną kartą paimdami receptą įsitikinkite, kad Jums išrašytas tas pats takrolimuzo preparatas, nebent Jūsų transplantacijos specialistas nusprendė pakeisti Jūsų vartojamą vaistą kitu takrolimuzo preparatu. Jūs turite vartoti šio vaisto vieną kartą per parą. Jei šio vaisto išvaizda nėra tokia pati, kaip įprastai, arba jei pasikeitė dozavimo nurodymai, kaip galima greičiau pasitarkite su Jūsų gydytoju arba vaistininku ir įsitikinkite, kad įsigijote reikiamą vaistą.

Pradinę vaisto dozę, kuri apsaugos nuo Jums persodinto organo atmetimo, nustatys gydytojas, apskaičiavęs pagal Jūsų kūno svorį. Iš karto po transplantacijos vaisto dozę, atsižvelgiant į persodintą organą, dažniausiai svyruoja tarp šių ribų

0,10-0,30 mg/kg kūno svorio per parą

atsižvelgiant į tai, kuris organas buvo persodintas. Gydamas atmetimo reakciją, galima naudoti tokias pat dozes.

Jūsų dozę priklauso nuo bendros būklės ir nuo to kokius kitus imunitetą slopinančius vaistus vartojate. Pradėjus gydymą Tacforius, gydytojas dažnai ims kraujo mėginius, kad nustatytų tinkamą dozę. Vėliau, tinkamai vaisto dozei nustatyti, ir praėjus kuriam laikui jai koreguoti, gydytojas Jums reguliariai tirs kraują. Kai Jūsų būklė taps stabilia, gydytojas sumažins Tacforius dozę. Kiek kapsulių reikia gerti, pasakys gydytojas.

Tacforius kapsules Jums reikės gerti kiekvieną dieną tiek laiko, kiek reikės Jūsų imuninei sistemai slopinti, kad persodintas organas būtų apsaugotas nuo atmetimo. Palaikykite pastovų ryšį su savo gydytoju.

Tacforius reikia gerti vieną kartą per parą, ryte. Tacforius reikia gerti nevalgius arba praėjus 2-3 valandoms po valgymo. Palaukite mažiausiai 1 valandą iki kito valgymo. Išėmus iš lizdinės plokštelės, kapsulę reikia išgerti nedelsiant. Kapsulę reikia nuryti visą, užsigieriant stikline vandens. Nenurykite folijoje esančio sausiklio.

Ką daryti pavartojus per didelę Tacforius dozę?

Jei Jūs netyčia išgėrėte daugiau kapsulių negu reikia, kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Tacforius

Jei pamiršote išgerti kapsulę ryte, išgerkite ją kaip įmanoma greičiau tą pačią dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Tacforius

Nustojus vartoti Tacforius gali padidėti persodinto organo atmetimo reakcijos pavojus. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol Jūsų gydytojas nenudrįs tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tacforius slopina Jūsų organizmo gynybos mechanizmus (imuninę sistemą). Dėl šios priežasties Jūsų organizmas nebegalės kovoti su infekcijomis taip pat efektyviai. Todėl gerdami Tacforius Jūs galite dažniau užsikrėsti infekcijomis.

Kai kurios infekcijos gali būti sunkios arba mirtinos, įskaitant infekcijas, sukeliamas bakterijų, virusų, grybelių, parazitų ar kitas infekcijas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia infekcijos požymių, įskaitant:

- karščiavimą, kosulį, gerklės skausmą, silpnumą ar bendrą prastą savijautą;
- atminties praradimą, mąstymo sutrikimą, sunkumą vaikščioti ar regėjimo praradimą – tai gali būti dėl labai retos, sunkios smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PDL).

Gali pasireikšti sunkių reakcijų, pvz., alerginės ar anafilaksinės reakcijos. Po gydymo Tacforius stebėta gerybinių ir piktybinių auglių.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė (ar manote, kad pasireiškė) bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis:

Sunkūs dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- virškinamojo trakto perforacija: stiprus pilvo skausmas, lydimas (tačiau nebūtinai) kitų simptomų, tokių kaip drebulys, karščiavimas, pykinimas ar vėmimas;
- nepakankama transplantato funkcija;
- neryškus matymas.

Sunkūs nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- trombinė mikroangiopatija (smulkiausių kraujagyslių pažeidimas), įskaitant hemolizinį ureminį sindromą – būklę, kai pasireiškia šie simptomai: mažas išskiriamo šlapimo kiekis ar visiškai jo nebuvimas (ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas), itin didelis nuovargis, odos arba akių pageltimas (gelta) ir neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas ir infekcijos požymiai.

Sunkūs reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- trombinė trombocitopeninė purpura – būklė, kai pažeidžiamos smulkiausios kraujagyslės ir kuriai būdingas karščiavimas ir kraujosruvos (raudoni taškeliai) po oda, taip pat gali atsirasti (tačiau nebūtinai) nepaaiškinamas didelis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) ir pasireikšti ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo simptomai (mažas išskiriamo šlapimo kiekis ar visiškai jo nebuvimas), regos praradimas ir traukuliai;
- toksinė epidermio nekrolizė: odos ar gleivinių erozija ir pūslių, raudona patinusi oda, kuri atsiskuoksnioja didelėse kūno srityse;
- aklumas.

Sunkūs labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas: plačiai išplitęs nepaaiškinamas odos skausmas, veido patinimas, sunki liga, kurios metu atsiranda odos, burnos, akių ir lytinių organų pūslių, dilgėlinė, liežuvio patinimas, plintantis raudonos ar violetinės spalvos išbėrimas, odos lupimasis;
- *Torsades de pointes*: širdies susitraukimų dažnio pokytis be kitų simptomų arba kartu su jais, kaip antai su krūtinės skausmu (angina), apalpinimu, galvos svaigimu arba pykinimu, širdies plakimo jutimu ir kvėpavimo pasunkėjimu.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- oportunistinės infekcijos (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuonių sukeltos infekcijos): ilgalaikis viduriavimas, karščiavimas ir gerklės skausmas;
- buvo gauta pranešimų apie gerybinius ir piktybinius navikus, kurie atsirado po gydymo, dėl imuninės sistemos slopinimo, įskaitant piktybinį odos vėžį ir Kapoši sarkomą (reto tipo vėžį, kuris gali pasireikšti odos pažeidimais). Simptomai apima odos pakitimus, tokius kaip nauja arba besikeičianti spalva, pažeidimai ar gumbai;
- gauta pranešimų apie atvejus, kai pasireiškė gryna eritropoezės ląstelių aplazija (labai smarkiai sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis), hemolizinė anemija (dėl nenormalaus raudonųjų kraujo ląstelių irimo sumažėjęs jų kiekis kartu su nuovargiu) ir febrili neutropenija (baltųjų kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis, kiekio sumažėjimas kartu su karščiavimu). Tikslus šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas. Galite nejausti jokių simptomų arba, priklausomai nuo būklės sunkumo, gali pasireikšti: nuovargis, apatija, nenormalus odos blyškumas (išbalimas), dusulys, galvos svaigimas, galvos skausmas, krūtinės skausmas ir šaltos rankos bei pėdos;
- agranulocitozės atvejai (labai smarkiai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis kartu su opomis burnoje, karščiavimu ir infekcija (-omis)). Galite nejausti jokių simptomų arba gali pasireikšti staigus karščiavimas, sustingimas ir gerklės skausmas;
- alerginės ir anafilaksinės reakcijos su šiais simptomais: staigus niežintis bėrimas (dilgėlinė), rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar ryklės patinimas (galintis sukelti sunkumą ryti ar kvėpuoti). Taip pat galite jausti, kad nualpsite;

- užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES): galvos skausmas, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, priepuoliai ir regėjimo sutrikimai. Tai gali būti sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu, požymiai. Buvo gauta pranešimų, kad jis pasireiškė kai kuriems takrolimuzu gydomiems pacientams;
- optinė neuropatija (regos nervo pažeidimas): regėjimo sutrikimai, tokie kaip neryškus matymas, pasikeitęs spalvinis matymas, pablogėjęs smulkių detalių matymas ar sumažėjęs regėjimo laukas.

Pavartojus Tacforius taip pat gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis ir jis gali būti sunkus.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, cukrinis diabetas, padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- miego sutrikimai;
- drebulys, galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai;
- viduriavimas, pykinimas;
- inkstų sutrikimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (kraujo plokštelių, raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių), padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, pakitęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (stebimas kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs magnio, fosforo, kalio, kalcio arba natrio kiekis kraujyje, skysčių sankaupa, padidėjęs šlapimo rūgšties arba lipidų kiekis kraujyje, apetito stoka, padidėjęs kraujo rūgštingumas, kiti kraujyje esančių elektrolitų sutrikimai (stebimi kraujo tyrimų rezultatuose);
- nerimas, sumišimas ir orientacijos sutrikimas, depresija, nuotaikos pokyčiai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos sutrikimai;
- traukuliai, suvokimo sutrikimai, dilgčiojimas ir tirpimas (kartais skausmingi) plaštakose ir pėdose, kvaitulys, gebėjimo rašyti sutrikimas, nervų sistemos sutrikimai;
- padidėjęs akių jautrumas šviesai, akių sutrikimai;
- spengimas ausyse;
- sumažėjusi kraujotaka širdies kraujagyslėse, dažnesnis širdies plakimas;
- kraujavimas, dalinis arba visiškas kraujagyslių užsikimšimas, sumažėjęs kraujospūdis;
- dusulys, plaučių audinio pakitimai, skystis pleuros ertmėje, ryklės uždegimas, kosulys, į gripo panašūs simptomai;
- uždegimas arba opos, sukeliančios pilvo skausmą arba viduriavimą, kraujavimą iš skrandžio, uždegimas arba opos burnoje, skysčio sankaupa pilve, vėmimas, pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, skrandžio sutrikimai;
- tulžies latako sutrikimas, pageltusi oda dėl kepenų funkcijos sutrikimo, kepenų audinio pažeidimas ir kepenų uždegimas;
- niežulys, bėrimas, nuplikimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas;
- sąnarių, kojų, nugaros ir pėdų skausmas, raumenų spazmai;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, sumažėjęs šlapimo susidarymas, sutrikęs arba skausmingas šlapinimasis;
- bendras silpnumas, karščiavimas, skysčių kaupimasis organizme, skausmas ir diskomforto pojūtis, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujo krešumo sutrikimai, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius (stebimas kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs skysčių kiekis organizme;
- sumažėjęs baltymo arba cukraus kiekis kraujyje, padidėjęs fosfatų kiekis kraujyje;
- koma, kraujo išsiliejimas į galvos smegenis, insultas, paralyžius, galvos smegenų sutrikimai, kalbos sutrikimai, atminties pakitimas;
- drumstas akies lęšis;

- susilpnėjusi klausa;
- nereguliarus širdies ritmas, širdies sustojimas, sumažėjęs širdies veiklos pajėgumas, širdies raumens sutrikimas, širdies raumens sustorėjimas, stiprus širdies plakimas, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai;
- galūnių venų trombozė, šokas;
- kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo sistemos ligos, astma;
- žarnų nepraeinamumas, padidėjęs fermento amilazės aktyvumas kraujyje, skrandžio turinio atpylimas į stemplę, skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas;
- odos uždegimas, deginimo pojūtis veikiant saulės šviesai odą;
- sąnarių ligos;
- negalėjimas šlapintis, skausmingos mėnesinės ir sutrikęs kraujavimas mėnesinių metu;
- dauginiai organų pažeidimai, į gripą panaši liga, padidėjęs jautrumas karščiui ir šalčiui, spaudimo jausmas krūtinėje, nervingumas ar nenormali savijauta, padidėjęs fermento laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs kūno svoris.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų)

- dėl pakitusio krešumo smulkios kraujosruvos odoje;
- padidėjęs raumenų tonusas;
- kurtumas;
- skysčio sankaupa apie širdį;
- ūminis kvėpavimo sutrikimas;
- cistų susidarymas kasoje;
- kraujotakos sutrikimai kepenyse;
- sunki liga, kurios metu susidaro pūslės odoje, burnos gleivinėje, akyse, lyties organų gleivinėse, padidėjęs plaukuotumas;
- troškulys, kritimai, spaudimo jausmas krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos.

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- raumenų silpnumas;
- skenuojant nustatyti nenormalūs širdies pokyčiai;
- kepenų nepakankamumas;
- skausmingas šlapinimasis su krauju;
- padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tacforius

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Pailginto atpalaidavimo kietąsias kapsules vartoti 1 metus nuo aliumininio įpakavimo atidarymo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tacforius sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra takrolimuzas.
Kiekvienoje Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 1 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 3 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 5 mg takrolimuzo (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys
Hipromeliozė 2910, etilceliuliozė, laktozė, magnio stearatas.
Kapsulės apvalkalas
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės: raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172), titano dioksidas (E 171), želatina.
Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės: raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172), titano dioksidas (E 171), juodasis geležies oksidas (E172), ponceau 4R (E 124), želatina
Spausdinimo dažai
Šelakas, propilenglikolis, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Tacforius išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tacforius 0,5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kietosios želatininės kapsulės, ant šviesiai geltono kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „0,5 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kietosios želatininės kapsulės, ant balto kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „1 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 3 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kietosios želatininės kapsulės, ant šviesiai oranžinio kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „3 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kietosios želatininės kapsulės, ant pilkšvai raudono kapsulės dangtelio įspausta „TR“ ir „5 mg“ - ant šviesiai oranžinio kapsulės korpuso.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių arba dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse, kurios yra apsauginėje pakuotėje iš folijos kartu su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 50 ar 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba pakuotėse po 30x1, 50x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Tacforius 1 mg pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Tiekiamos lizdinėse plokštelėse po 10 kapsulių arba dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse, kurios yra apsauginėje pakuotėje iš folijos kartu su sausikliu. Pakuotėje gali būti 30, 50, 60 ar 100 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių lizdinėse plokštelėse arba pakuotėse po 30x1, 50x1, 60x1 ir 100x1 pailginto atpalaidavimo kietųjų kapsulių dalomosiose perforuotose lizdinėse plokštelėse.

Registruotojas

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem

Nyderlandai

Gamintojas

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vokietija

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

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
Opava-Komárov
747 70
Čekija

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

Nederland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>