

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacforius 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 0,5 mg takrolīma (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 53,725 mg laktozes.

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 1 mg takrolīma (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 107,45 mg laktozes.

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 3 mg takrolīma (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 322,35 mg laktozes.

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra ilgstošās darbības cietā kapsula satur 5 mg takrolīma (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 537,25 mg laktozes un 0,0154 mg kumača 4R.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības cietā kapsula (ilgstošās darbības kapsula)

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar uzdruku "TR" uz gaiši dzeltenā kapsulas vāciņa un "0,5 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar uzdruku "TR" uz baltā kapsulas vāciņa un "1 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar uzdruku "TR" uz gaiši oranžā kapsulas vāciņa un "3 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Želatīna kapsulas ar uzdruku "TR" uz pelēcīgi sarkanā kapsulas vāciņa un "5 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Transplantāta tremes profilakse pieaugušiem nieru vai aknu allotransplantāta recipientiem.

Allotransplantāta tremes, kas nepakļaujas ārstēšanai ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, terapijai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tacforius ir vienu reizi dienā iekšķīgi lietojama takrolima zāļu forma. Terapijai ar Tacforius nepieciešama rūpīga novērošana, kas jāveic atbilstoši apmācītam un aprīkotam personālam. Parakstīt šīs zāles un veikt izmaiņas imūnsupresīvā terapijā drīkst tikai tādi ārsti, kuriem ir pieredze imūnsupresīvajā terapijā un pacientu, kuriem veikta orgānu transplantācija, kontrolē.

Dažādas takrolima iekšķīgi lietojamas zāļu formas nedrīkst aizvietot bez klīniskās uzraudzības. Neuzmanības izraisīta, netīša vai nepārraudzīta dažādu iekšķīgi lietojamo takrolima zāļu formu ar atšķirīgām atbrīvošanas īpašībām maiņa nav droša. Klīniski nozīmīgu takrolima sistēmiskās iedarbības atšķirību dēļ tā var izraisīt transplantāta atgrūšanu vai palielināt nevēlamu blakusparādību, arī nepietiekama vai pārmērīga imūnsistēmas nomākuma, sastopamību. Pacientiem visu laiku jālieto viena takrolima zāļu forma atbilstoši ikdienas dozēšanas shēmai; zāļu formu vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pēc pārejas uz kādu citu zāļu formu, lai nodrošinātu takrolima sistēmiskās iedarbības saglabāšanos, jāveic terapeitiska zāļu uzraudzība un jāpielāgo deva.

Devas

Ieteicamās sākumdevas, kas norādītas turpmāk, paredzētas izmantot tikai vadlīnijām. Tacforius parasti ordinē kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem uzreiz pēc operācijas. Deva var būt atkarīga no ordinētās imūnsupresīvās terapijas un to var mainīt. Tacforius deva jāizvēlas galvenokārt, balstoties uz klīnisku tremes novērtējumu un individuālu katra pacienta panesību, ko izvērtē, nosakot zāļu līmeni asinīs (skatīt tālāk "Zāļu lietošanas kontrole"). Ja novēro klīniskas tremes pazīmes, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

Pacientiem ar nieru un aknu transplantāciju *de novo*, takrolima AUC₀₋₂₄ līmenis ilgstošās darbības kapsulu pirmajā lietošanas dienā bija attiecīgi par 30% un 50% zemāks, salīdzinot ar ātras darbības kapsulām tādā pašā devā. Pacientiem ar nieru un aknu transplantātiem 4.dienā novēroja līdzīgu sistēmisko ekspozīciju, nosakot minimālo koncentrāciju abām zāļu formām. Ieteicama rūpīga un pastāvīga takrolima minimālās koncentrācijas kontrole pirmajās divās nedēļās pēc transplantācijas, lietojot Tacforius, lai pārlicinātos par adekvātu zāļu iedarbību tūlītējā pēctransplantācijas periodā. Tā kā takrolims ir savienojums ar zemu klirensu, Tacforius devas pielāgošana var aizņemt vairākas dienas līdz līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai.

Lai nomāktu transplantāta tremi, jānodrošina nepārtraukta imūnsupresija; līdz ar to nevar ierobežot iekšķīgi lietojamas terapijas ilgumu.

Nieru transplantāta tremes profilakse

Terapija ar Tacforius jāsāk ar 0,20 - 0,30 mg/kg/diennaktī, lietojot vienreiz dienā no rīta. Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Periodā pēc transplantācijas Tacforius deva parasti jāsamazina. Dažos gadījumos var atcelt vienlaikus lietoto imūnsupresīvo terapiju līdz Tacforius lietošanai monoterapijā. Pacienta stāvokļa pārmaiņas periodā pēc transplantācijas var mainīt takrolima farmakokinētiku un var būt nepieciešama turpmāka devas pielāgošana.

Aknu transplantāta tremes profilakse

Terapija ar Tacforius jāsāk ar 0,10 - 0,20 mg/kg/diennaktī, lietojot vienreiz dienā no rīta. Lietošana jāsāk 12-18 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Periodā pēc transplantācijas Tacforius deva parasti jāsamazina. Dažos gadījumos var atcelt vienlaikus lietoto imūnsupresīvo terapiju līdz Tacforius lietošanai monoterapijā. Pacienta stāvokļa uzlabošanās periodā pēc transplantācijas var izmainīties takrolima farmakokinētika un var būt nepieciešama turpmāka devas pielāgošana.

Ar takrolima ātras darbības kapsulām ārstēto pacientu pāreja uz Tacforius

Pacientiem ar allotransplantātu, kuri saņem balstterapiju ar ātras darbības kapsulām divas reizes dienā, kuriem nepieciešama pāreja uz Tacforius kapsulām vienu reizi dienā, pāreja uz kopējo dienas devu jāveic 1:1 (mg:mg). Tacforius jālieto no rīta.

Stabiliem pacientiem, kuriem pāreja no takrolima ātras darbības kapsulām (divas reizes dienā) uz takrolima ilgstošās darbības kapsulām (vienu reizi dienā) tika veikta uz kopējo dienas devu 1:1 (mg:mg), takrolima sistēmiskā ekspozīcija (AUC_{0-24}) takrolima ilgstošās darbības kapsulu lietošanas gadījumā bija zemāka par 10% nekā lietojot takrolima ātras darbības kapsulas. Takrolima attiecība starp minimālo koncentrāciju (C_{24}) un sistēmiskās ekspozīcijas (AUC_{0-24}) līmeņiem ir līdzīga gan takrolima ilgstošās darbības kapsulām, gan takrolima ātras darbības kapsulām. Pārejas gadījumā no takrolima ātras darbības kapsulām uz Tacforius ilgstošās darbības kapsulām nepieciešama minimālās koncentrācijas noteikšana pirms pāriešanas un divu nedēļu laikā pēc pāriešanas. Pēc pāriešanas jānovēro takrolima minimālā koncentrācija un, ja tas nepieciešams, jāpielāgo deva, lai uzturētu līdzīgu sistēmisku ekspozīciju. Nepieciešama devas pielāgošana, lai nodrošinātu un uzturētu līdzīgu sistēmisku ekspozīciju.

Terapijas maiņa no ciklosporīna uz takrolimu

Mainot pacientiem terapiju, kas balstīta uz ciklosporīnu, pret terapiju, kam pamatā ir takrolims, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Nav ieteicama kombinēta ciklosporīna un takrolima lietošana. Pirms uzsākt terapiju ar Tacforius jānovērtē ciklosporīna koncentrācija asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Ja ir paaugstināta ciklosporīna koncentrācija asinīs, lietošana jāatliek. Praktiski terapija ar takrolimu tiek uzsākta 12 - 24 stundas pēc ciklosporīna pārtraukšanas. Pēc terapijas maiņas jāturpina kontrolēt ciklosporīna koncentrācija asinīs, jo ciklosporīna klirens var izmainīties.

Allotransplantāta tremes terapija

Lai ārstētu tremes reakcijas epizodes, parasti lietotas palielinātas takrolima devas, papildus kortikosteroīdu terapiju un īsi monoklonālo vai poliklonālo antivielu terapijas kursi. Ja novēro toksicitātes pazīmes (piemēram, smagas nevēlamas blakusparādības – skatīt 4.8. apakšpunktu), var rasties nepieciešamība mazināt Tacforius devu.

Allotransplantāta tremes terapija pēc nieru vai aknu transplantācijas

Lai citu imūnsupresijas līdzekli nomainītu uz Tacforius vienu reizi dienā, terapija jāsāk iekšķīgi ar sākuma devu, kas ieteicama nieru un aknu transplantācijas gadījumā attiecīgi, transplantāta tremes profilaksei.

Allotransplantāta tremes terapija pēc sirds transplantācijas

Pieaugušiem pacientiem, kuriem terapiju nomaina uz Tacforius, sākuma iekšķīgi lietojamā deva 0,15 mg/kg/diennaktī jālieto vienreiz dienā no rīta.

Allotransplantāta tremes terapija pēc cita veida allotransplantācijas

Kaut gan nav pieejami klīniskie dati par takrolima ilgstošās darbības kapsulu lietošanu pacientiem ar plaušu, aizkuņģa dziedzera vai zarnu transplantātiem, pacienti pēc plaušu transplantācijas takrolima ātras darbības kapsulas lietoja iekšķīgi – sākuma devā 0,10-0,15 mg/kg/diennaktī, pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas – iekšķīgi sākuma devā 0,2 mg/kg/diennaktī, pēc zarnu transplantācijas – iekšķīgi sākuma devā 0,3 mg/kg/diennaktī.

Zāļu lietošanas kontrole

Devas galvenokārt jāizvēlas, ņemot vērā tremes klīnisko novērtējumu un panesību katram konkrētam pacientam, kontrolējot kopējo takrolima minimālo koncentrāciju asinīs.

Kā palīg līdzeklis devas optimizēšanai pieejami vairāki imunoloģiskie testi takrolima koncentrācijas noteikšanai asinīs. Jāveic literatūrā publicēto koncentrāciju rūpīga salīdzināšana ar individuāliem klīniskās prakses radītājiem, izmantojot zināšanas par lietotām testu metodēm. Pašlaik klīniskā praksē koncentrāciju asinīs nosaka ar imunoloģiskiem testiem. Attiecība starp takrolima minimālo koncentrāciju (C_{24}) un sistēmisku ekspozīciju (AUC_{0-24}) ir vienāda abām zāļu formām – takrolima ilgstošās darbības kapsulām un takrolima ātras darbības kapsulām.

Periodā pēc transplantācijas jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs. Takrolima minimālā koncentrācija asinīs jānosaka aptuveni 24 stundas pēc Tacforius lietošanas, tieši pirms nākamās devas. Ieteicama minimālās koncentrācijas pastāvīga novērošana agrīnā pēctransplantācijas periodā divu nedēļu laikā, kuram seko periodiska kontrole balstterapijas laikā. Takrolima minimālais līmenis asinīs stingri jākontrolē pēc pārejas no takrolima ātras darbības kapsulām uz Tacforius, devas pielāgošanas, imūnsupresīvas terapijas maiņas vai pēc vienlaicīgas lietošanas ar vielām, kas var mainīt takrolima koncentrāciju asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu). Koncentrācijas asinīs noteikšanas biežums atkarīgs no klīniskās nepieciešamības. Tā kā takrolims ir viela ar zemu klīrensu, pēc Tacforius devas pielāgošanas var paiet vairākas dienas līdz nepieciešamās līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai.

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka lielāko pacientu daļu var veiksmīgi ārstēt, ja takrolima minimālā koncentrācija asinīs tiek uzturēta zemāka par 20 ng/ml. Interpretējot koncentrāciju asinīs, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis. Klīniskā praksē, agrīnā pēctransplantācijas periodā minimālā koncentrācija asinīs aknu transplantācijas gadījumā parasti ir robežās no 5 līdz 20 ng/ml un no 10 līdz 20 ng/ml pacientiem ar nieru un sirds transplantātu. Tālākas balstterapijas laikā koncentrācija asinīs pacientiem pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas parasti ir 5 - 15 ng/ml.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas samazināšana, lai takrolima minimālo koncentrāciju asinīs uzturētu ieteicamā terapijas mērķa robežās.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nieru darbība neietekmē takrolima farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr sakarā ar takrolima nefrotoksisko ietekmi, ieteicama rūpīga nieru funkcijas kontrole (t.i. regulāra kreatinīna koncentrācijas noteikšana serumā, kreatinīna klīrensa aprēķināšana un izdalītā urīna kontrole).

Rase

Salīdzinot ar balto rasi, melnādainiem pacientiem var būt nepieciešamas lielākas takrolīma devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju.

Dzimums

Nav nekādu pierādījumu, ka vīriešiem un sievietēm jālieto atšķirīgas devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju.

Gados vecāki cilvēki

Pašreiz nav datu, kas liecinātu, ka gados vecākiem cilvēkiem nepieciešama devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Tacforius drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Ierobežoti dati ir pieejami, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Tacforius ir vienu reizi dienā iekšķīgi lietojama takrolīma zāļu forma. Ieteicams iekšķīgi lietojamo Tacforius dienas devu lietot vienu reizi dienā no rīta. Tacforius ilgstošās darbības cietās kapsulas jālieto nekavējoties pēc izņemšanas no blistera. Pacients jābrīdina, ka nedrīkst norīt desikantu. Kapsulas jānorij veselas, uzdzertot šķidrumu (vēlams ūdeni). Lai sasniegtu maksimālu zāļu uzsūkšanos, Tacforius parasti vēlams lietot tukšā dūšā vai vismaz 1 stundu pirms vai 2 - 3 stundas pēc ēdienreizes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja aizmirsta rīta deva, tā jālieto, cik ātri vien iespējams tajā pašā dienā. Nedrīkst lietot dubultu devu nākamā rītā.

Pacientiem, kuri uzreiz pēc transplantācijas nespēj lietot zāles iekšķīgi, takrolīma terapiju var uzsākt, ievadot to intravenozi (skatīt takrolīma 5 mg/ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstu) devā, kas veido apmēram 1/5 daļu no atbilstošai indikācijai paredzētās ieteicamās iekšķīgās devas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret citiem makrolīdiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Novērotas zāļu lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolīma zāļu formu aizstāšana. Tas izraisīja nopietnas nevēlamas blakusparādības, arī transplantāta atgrūšanu vai citas nevēlamas blakusparādības, kas var rasties nepietiekamas vai pārmērīgas takrolīma iedarbības dēļ. Pacientiem visu laiku jālieto viena takrolīma zāļu forma pēc atbilstošas dozēšanas shēmas katru dienu; zāļu formas vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Tacforius nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo dati par lietošanas drošumu un/vai efektivitāti ir ierobežoti.

Klīniskie dati par takrolīma ilgstošās darbības zāļu formas lietošanu allotransplantāta tremes, kas ir rezistenta pret ārstēšanu ar citiem imūnosupresijas līdzekļiem, terapijai pieaugušiem pacientiem, līdz šim nav pieejami.

Klīniskie dati par ilgstošās darbības takrolīma zāļu formas lietošanu transplantāta tremes profilaksei pieaugušiem sirds allotransplantāta recipientiem līdz šim nav pieejami.

Sākotnējā pēctransplantācijas periodā regulāri jākontrolē šādi rādītāji: asinsspiediens, EKG, neiroloģiskais un vizuālais stāvoklis, glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, elektrolītu (īpaši kālija) līmenis, aknu un nieru funkcionālie testi, asinsrades rādītāji, asinsreces rādītāji un plazmas

olbaltumvielu līmenis. Ja novēro klīniski nozīmīgas pārmaiņas, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas pielāgošana.

Vielas ar iespējamu mijiedarbību

CYP3A4 inhibitorus vai induktorus vienlaikus ar takrolimu drīkst lietot tikai pēc konsultācijas ar transplantācijas speciālistu, jo iespējama zāļu mijiedarbība, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā atgrūšanu vai toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inhibitoriem var paaugstināt takrolima koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā nefrotoksicitāti, neirotoksicitāti un QT intervāla pagarināšanos. Ieteicams izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (tādu kā ritonavīra, kobicistata, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, vorikonazola, telitromicīna, klaritromicīna vai josamicīna) vienlaicīgas lietošanas ar takrolimu. Ja tas nav iespējams, transplantācijas speciālista uzraudzībā bieži jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām, lai pēc vajadzības pielāgotu takrolima devu un uzturētu līdzīgu takrolima iedarbību. Rūpīgi jākontrolē arī nieru darbība, EKG, tai skaitā QT intervāls, un pacienta klīniskais stāvoklis.

Devas pielāgošana jāveic, ņemot vērā katra pacienta individuālo stāvokli. Var būt nepieciešama devas samazināšana tūlīt pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat CYP3A4 inhibitoru lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu, tādējādi izraisot subterapeitisku takrolima koncentrāciju asinīs, tāpēc nepieciešama rūpīga kontrole un transplantācijas speciālista uzraudzība.

CYP3A4 induktori

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem var pazemināt takrolima koncentrāciju asinīs, kas var paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku. Ieteicams izvairīties no spēcīgu CYP3A4 induktoru (tādu kā rifampicīna, fenitoīna, karbamazepīna) vienlaicīgas lietošanas ar takrolimu. Ja tas nav iespējams, transplantācijas speciālista uzraudzībā takrolima koncentrācija asinīs bieži jākontrolē, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām, lai pēc vajadzības pielāgotu takrolima devu un saglabātu līdzīgu takrolima iedarbību. Rūpīgi jākontrolē arī transplantāta darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu, tādējādi izraisot subterapeitisku takrolima koncentrāciju asinīs, tāpēc nepieciešama rūpīga kontrole un transplantācijas speciālista uzraudzība.

P-glikoproteīns

Lietojot takrolimu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties takrolima līmenis. Rūpīgi jākontrolē takrolima līmenis asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama takrolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstniecības augu preparāti

Takrolima lietošanas laikā jāizvairās no divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu augu izcelsmes līdzekļu vai citu augu izcelsmes līdzekļu lietošanas, jo pastāv mijiedarbības risks, kas spēj vai nu samazināt takrolima koncentrāciju asinīs un samazināt takrolima terapeitisko efektivitāti, vai paaugstināt takrolima koncentrāciju asinīs un takrolima toksicitātes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citas mijiedarbības

Jāizvairās no kombinētas ciklosporīna un takrolima lietošanas un jāievēro piesardzība, lietojot takrolimu pacientiem, kas iepriekš lietojuši ciklosporīnu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Noteiktas takrolima kombinācijas ar vielām, kam piemīt nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme, var palielināt šīs ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vakcinācija

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcinēšanu, un vakcinācija ārstēšanas laikā ar takrolimu var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas.

Nefrotoksicitāte

Takrolima lietošana var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos pacientiem pēc transplantācijas. Akūtie nieru darbības traucējumi bez aktīvas iejaukšanās var attīstīties līdz hroniskiem nieru darbības traucējumiem. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jākontrolē, jo var būt nepieciešama takrolima devas samazināšana. Nefrotoksicitātes risks var paaugstināties, ja takrolimu lieto vienlaicīgi ar nefrotoksicitāti izraisošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas takrolima lietošanas ar zālēm, kurām ir nefrotoksiska iedarbība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, rūpīgi jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs un nieru darbība, un nefrotoksicitātes gadījumā jāapsver devas samazināšana.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Pacientiem ārstēšanas laikā ar takrolimu novēroja kuņģa un zarnu trakta perforāciju. Tā kā kuņģa un zarnu trakta perforācija ir medicīniski nopietns stāvoklis, un tā var būt dzīvībai bīstama, nekavējoties jāapsver adekvāta ārstēšana, parādoties pirmajiem aizdomīgiem simptomiem vai pazīmēm.

Tā kā epizodiskas caurejas laikā takrolima līmenis asinīs var būtiski mainīties, to laikā ieteicama papildus takrolima koncentrācijas asinīs kontrole.

Sirds funkcijas traucējumi

Ātras darbības takrolima lietošanas laikā retos gadījumos pacientiem novērota kambaru hipertrofija vai starpsienas hipertrofija, kas ziņotas kā kardiomiopātijas, un tās iespējamas arī ilgstošās darbības takrolima lietošanas laikā. Vairums gadījumu bija atgriezeniski un radās galvenokārt tad, kad takrolima minimālā koncentrācija asinīs bija daudz lielāka par ieteicamo maksimālo līmeni. Citi faktori, kurus novēroja saistībā ar palielinātu šo klīnisko stāvokļu risku, bija iepriekš eksistējoša sirds slimība, kortikosteroīdu lietošana, hipertensija, nieru vai aknu darbības traucējumi, infekcijas, pārmērīgs šķidrums organismā un tūska. Sakarā ar to, augsta riska pacienti, kuri saņem nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, jākontrolē, veicot ehokardiogrāfiju vai EKG pirms un pēc transplantācijas (piemēram, sākumā pēc 3 mēnešiem un tad pēc 9 - 12 mēnešiem). Konstatējot novirzes no normas, jāapsver Tacforius devas samazināšana vai maiņa uz citu imūnsupresīvu līdzekli. Takrolims var pagarināt QT intervālu un spēj izraisīt *Torsades de pointes*. Piesardzība jāievēro pacientiem, kam ir QT intervāla pagarināšanās riska faktori, ieskaitot pacientus, kam anamnēzē vai ģimenes vēsturē ir QT intervāla pagarināšanās, sastrēguma sirds mazspēja, bradīaritmija un elektrolītu novirzes no normas. Piesardzība arī jāievēro pacientiem, kam ir diagnosticēts iedzimts pagarinātā QT intervāla sindroms vai iegūts pagarinātā QT intervāla sindroms, vai ir aizdomas par to, kā arī pacientiem, kas vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, inducē elektrolītu novirzes no normas vai zināms, ka šīs zāles pastiprina takrolima iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Limfoproliferatīvi traucējumi un ļaundabīgas slimības

Pacientiem ārstēšanas laikā ar takrolimu novēroja ar Epšteina-Barra vīrusu (EBV) saistītus limfoproliferācijas traucējumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana kombinācijā ar imūnosupresīviem līdzekļiem, tādām kā antilimfocītu antivielas (piemēram, baziliksīmabs, daklizumabs), paaugstina EBV- saistītu limfoproliferācijas traucējumus. Pacientiem ar negatīvu EBV-

Vīrusa Kapsīda Antigēna (VCA) testu, tāpat paaugstina limfoproliferācijas traucējumu attīstīšanos. Līdz ar to, šai pacientu grupai obligāti jānosaka EBV-VCA serumā līdz ārstēšanas sākumam ar Tacforius. Ieteicams rūpīgi novērot EBV-PCR reakciju visā ārstēšanas periodā. Pozitīva EBV-PCR reakcija var pastāvēt vairākus mēnešus un tās nav limfoproliferācijas slimības vai limfomas norādošs faktors.

Tāpat kā lietojot citus spēcīgus imunitāti nomācošus līdzekļus, sekundāra vēža risks nav zināms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā, ļaundabīgu ādas pārmaiņu iespējamā riska dēļ, jāierobežo saules staru un UV starojumu ietekme, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Infekcijas, tostarp oportūnistiskas infekcijas

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, ieskaitot takrolimu, ir pakļauti infekciju, tostarp oportūnistisko infekciju (bakteriālu, sēnīšu infekciju, vīrusu izraisītu un vienkāršu izraisītu) rašanās riskam, tādu kā CMV (citomegalovīrusa) infekcija, ar BK vīrusu saistīta nefropātija un progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (*progressive multifocal leukoencephalopathy - PML*), kas saistīta ar Džona Kanningama (*John Cunningham – JC*) vīrusu. Pacientiem ir arī paaugstināts vīrusu hepatīta infekcijas risks (piemēram, hepatīta B un C reaktīvācija un jauna infekcija, kā arī hepatīta E vīrusa infekcija, kas var kļūt hroniska). Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo slodzi un var izraisīt nopietnas vai letālas sekas, tai skaitā transplantāta atgrūšanu, kas ārstam jāņem vērā nosakot diferenciāldiagnozi pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu, kuriem vērojama aknu vai nieru funkcijas pasliktināšanās vai neiroloģiskie simptomi. Profilaksei un ārstēšanai ir jānotiek saskaņā ar attiecīgiem klīniskiem norādījumiem.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Ziņots, ka ar takrolimu ārstētiem pacientiem attīstās mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES*). Ja takrolimu lietojošiem pacientiem rodas par PRES liecinoši simptomi, piemēram, galvassāpes, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, krampji un redzes traucējumi, jāveic radioloģiska procedūra (piemēram, magnētiskās rezonanses attēl diagnostika (*magnetic resonance imaging – MRI*)). Ja tiek diagnosticēts PRES, ieteicams nodrošināt atbilstošu asinsspiediena un krampju kontroli un tūlīt pārtraukt sistēmisku takrolima lietošanu. Pēc atbilstošu pasākumu veikšanas lielākā daļa pacientu pilnībā atveseļojas.

Acu bojājumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar takrolimu, ziņots par acu bojājumiem, dažreiz progresējošiem līdz redzes zudumam. Dažos gadījumos ziņoja par lēmumu pāriet uz alternatīvu imūnsupresiju. Pacienti jābrīdina par nepieciešamību ziņot par izmaiņām redzes asumā, izmaiņām krāsu redzē, neskaidru redzi vai redzes lauka defektiem un šādos gadījumos ir ieteicams nekavējošs novērtējums un nosūtīšana pie acu ārsta, ja nepieciešams.

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA) (tai skaitā, hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS) un trombotiskā trombocitopēniska purpura (TTP))

TMA diagnoze, tai skaitā, trombotiskā trombocitopēniska purpura (TTP) un hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS), kas dažreiz izraisa nieru mazspēju vai letālu iznākumu, jāņem vērā pacientiem ar hemolītisko anēmiju, trombocitopēniju, nogurumu, svārstīgām neiroloģiskām izpausmēm, nieru darbības traucējumiem un drudzi. Ja tiek diagnosticēta TMA, nepieciešama tūlītēja ārstēšana un jāizvērtē takrolima lietošanas pārtraukšana pēc ārstējošā ārsta ieskatiem.

Takrolima vienlaicīga lietošana ar zīdītāju rapamicīna mērķa (*mTOR – mammalian target of rapamycin*) inhibitoru (piemēram, sirolimu, everolimu) var paaugstināt trombotiskās mikroangiopātijas risku (tai skaitā, hemolītiski urēmisko sindromu un trombotisko trombocitopēnisko purpuru).

Sarkanās rindas šūnu aplāzija

Ārstējot pacientus ar takrolimu, ir ziņots par sarkanās rindas šūnu aplāzijas (*pure red cell aplasia – PRCA*) gadījumiem. Visiem pacientiem bija tādi PRCA rašanās riska faktori kā parvovīrusa B19 infekcija, pamatslimība vai vienlaicīga zāļu lietošana, kas saistīta ar PRCA.

Īpašas pacientu grupas

Ir ierobežoti dati par pacientiem, kuri nepieder baltajai rasei, un pacientiem ar palielinātu imunoloģisku risku (piemēram, retransplantācija, pierādījumi par reakīvu antivielu spektru (*panel reactive antibodies – PRA*)).

Pacientiem ar smagu aknu bojājumu var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

- *Laktāze*
Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.
- *Kumačs 4R*
Tas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metaboliskā mijiedarbība

Sistēmiski pieejams takrolims metabolizējas ar aknu CYP3A4 enzīma palīdzību. Pierādīts arī kuņģa un zarnu trakta metabolisms, ko zarnu sienā veic CYP3A4. Zāļu vai ārstniecības augu preparātu, kas inhibē vai inducē CYP3A4 vienlaicīga lietošana, var ietekmēt takrolima metabolismu un līdz ar to samazināt vai palielināti takrolima koncentrāciju asinīs. Tāpat šo zāļu vai ārstniecības augu preparātu lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu un arī takrolima koncentrāciju asinīs.

Farmakokinētiskie pētījumi uzrādīja, ka takrolima koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, lietojot to kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, ir saistīta galvenokārt ar biopieejamības palielināšanos pēc takrolima iekšķīgas lietošanas, kas ir saistīta ar metabolisma inhibīciju kuņģa un zarnu traktā. Ietekme uz aknu klīrensu ir mazāk izteikta.

Stingri ieteicams rūpīgi kontrolēt takrolima koncentrāciju asinīs transplantācijas speciālista uzraudzībā, kā arī kontrolēt transplantāta darbību, QT intervāla pagarināšanos (ar EKG), nieru darbību un citas blakusparādības, tai skaitā neirotoksicitāti, ja vienlaikus tiek lietotas šādas zāles, kas var potenciāli mainīt CYP3A4 metabolismu, un atbilstoši pielāgot takrolima devu vai pārtraukt tā lietošanu, lai saglabātu līdzīgu takrolima iedarbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus). Ja takrolims tiek lietots vienlaicīgi ar vairākām vielām, kas ietekmē CYP3A4, pacienti ir rūpīgi jānovēro, jo ietekme uz takrolima iedarbību var būt palielināta vai neitralizējoša.

Zāles, kas iedarbojas uz takrolimu, ir uzskaitītas tabulā zemāk. Zāļu mijiedarbības piemēri nav iekļaujoši vai visaptveroši, tāpēc visu vienlaicīgi ar takrolimu lietoto zāļu marķējumā ir jāpārskata informācija par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamajiem riskiem un īpašiem pasākumiem, kas jāveic vienlaicīgas lietošanas laikā.

Zāles, kas iedarbojas uz takrolimu.

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Greipfrūti un greipfrūtu sula	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas.
Ciklosporīns	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska ietekme.	Jāizvairās no vienlaicīgas ciklosporīna un takrolīma lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Zāles, kurām piemīt nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme: aminoglikozīdi, girāzes inhibitori, vankomicīns, sulfametoksazols + trimetoprimis, NPL, ganciklovīrs, aciklovīrs, amfotericīns B, ibuprofēns, cidofoviris, foskarnets	Var pastiprināt takrolīma nefrotoksisko vai neirotoksisko iedarbību.	Jāizvairās no vienlaicīgas takrolīma lietošanas ar zālēm, kurām ir nefrotoksiska iedarbība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, jākontrolē nieru darbība un citas blakusparādības, un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolīma deva.
Spēcīgi CYP3A4 inhibitori: pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itraconazols, posakonazols, vorikonazols), makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, telitromicīns, troleandomicīns, klaritromicīns, josamicīns), HIV proteāzes inhibitori (piemēram, ritonavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs), HCV proteāzes inhibitori (piemēram, telaprevīrs, boceprevīrs un ombitasvīra un paritaprevīra kombinācija ar ritonavīru, kad tā tiek lietota ar dasabuvīru vai bez tā), nefazodons, farmakokinētikas pastiprinātājs kobicistats un kināzes inhibitori idelalisibs un ceritinibs. Novērota spēcīga mijiedarbība arī ar makrolīdu grupas antibiotiku eritromicīnu.	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, nefrotoksicitāti, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos), un tādēļ nepieciešama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Iespējama strauja un krasa takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās jau 1 – 3 dienu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas, neraugoties uz tūlītēju takrolīma devas samazināšanu. Kopējā takrolīma iedarbība var palielināties > 5 reizes. Ja tiek lietots kopā ar ritonavīru, takrolīma iedarbība var palielināties > 50 reizes. Gandrīz visiem pacientiem var būt nepieciešama takrolīma devas samazināšana un var būt nepieciešama arī īslaicīga takrolīma lietošanas pārtraukšana. Iedarbība uz takrolīma koncentrāciju asinīs var saglabāties vairākas dienas pēc vienlaicīgas lietošanas pārtraukšanas.	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, jāapsver iespēja izlaist takrolīma devu dienā, kad tiek uzsākta spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana. Takrolīma lietošana jāpārtrauc nākamajā dienā ar samazinātu devu, pamatojoties uz takrolīma koncentrāciju asinīs. Takrolīma devas un/vai devas lietošanas biežuma izmaiņas ir jāpielāgo individuāli un pēc vajadzības, ņemot vērā takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju, kas jānosaka sākumā, jākontrolē visā lietošanas laikā (sākot no lietošanas pirmajām dienām) un atkārtoti jānovērtē gan ārstēšanas laikā, gan pēc CYP3A4 inhibitora lietošanas pabeigšanas. Pēc lietošanas pabeigšanas atbilstoša takrolīma deva un devas lietošanas biežums jānosaka pēc takrolīma koncentrācijas asinīs. Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Vidējas vai vājas iedarbības CYP3A4 inhibitori: pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, flukonazols, izavukonazols, klotrimazols, mikonazols), makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, azitromicīns), kalcija kanālu blokatori (piemēram, nifedipīns, nikardipīns, diltiazēms, verapamils), amiodarons, danazols, etinilestradiols, lansoprazols, omeprazols, HCV pretvīrusu līdzekļi: elbasvīrs/grazoprevīrs un glekaprevīrs/pibrentasvīrs, CMV pretvīrusu līdzeklis letermovīrs, tirozīnkināzes inhibitori: nilotinibs, krizotinibs un imatinibs, un (ķīniešu) ārstniecības augu preparāti, kas satur <i>Schisandra sphenanthera</i>	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Iespējama strauja takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās.	Bieži jākontrolē takrolīma minimālā mērķa koncentrācija asinīs, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām. Ja nepieciešams, jāsamazina takrolīma deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
<i>In vitro</i> tika novērots, ka takrolīma metabolisma iespējamie inhibitori ir šādas vielas: bromokriptīns, kortizons, dapsons, ergotamīns, gestodēns, lidokaīns, mefenitoīns, midazolāms, nilvadipīns, noretisterons, hinidīns, tamoksifēns.	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Jākontrolē takrolīma minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina takrolīma deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Spēcīgi CYP3A4 induktori: rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, apalutamīds, enzalutamīds, mitotāns vai divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Var pazemināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Maksimālā ietekme uz takrolīma koncentrāciju asinīs var tikt sasniegta 1 – 2 nedēļu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas. Ietekme var saglabāties 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas.	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja no tās nav iespējams izvairīties, pacientiem var būt nepieciešama takrolīma devas palielināšana. Takrolīma devas izmaiņas ir jāpielāgo individuāli un pēc vajadzības, ņemot vērā takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju, kas jānovērtē lietošanas sākumā, pēc tam bieži jākontrolē visā lietošanas laikā (sākot no lietošanas pirmajām dienām) un atkārtoti jānovērtē gan ārstēšanas laikā, gan pēc CYP3A4 induktora lietošanas

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		pabeigšanas. Pēc CYP3A4 induktora lietošanas pabeigšanas takrolima deva var būt pakāpeniski jāpielāgo. Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Mērenas iedarbības CYP3A4 induktori: metamizols, fenobarbitāls, izoniazīds, rifabutīns, efavirenzis, etravirīns, nevirapīns Vājas iedarbības CYP3A4 induktori: flukloksacilīns	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpalielina takrolima deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Kaspo fungīns	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku. Mijiedarbības mehānisms līdz šim vēl nav zināms.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un jāpalielina takrolima deva, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Kanabidiols (P-gp inhibitors)	Ir ziņots par paaugstinātu takrolima līmeni asinīs, lietojot takrolimu vienlaicīgi ar kanabidiolu. Tas var būt zarnu P-glikoproteīna inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās takrolima biopieejamība.	Takrolims un kanabidiols jālieto vienlaicīgi ar piesardzību, rūpīgi novērojot blakusparādības. Jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
Zāles, par kurām ir zināms, ka tām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām, piemēram: NPL, iekšķīgi lietojami antikoagulanti, iekšķīgi lietojamas pretdiabēta zāles	Takrolims plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām. Jāapsver iespējamā mijiedarbība ar citām aktīvajām vielām, kurām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).
Prokinētiski līdzekļi: metoklopramīds, cimetidīns un magnija alumīnija hidroksīds	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos).	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina takrolima deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Kortikosteroīdu uzturošās devas	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpalielina takrolima deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Rūpīgi

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		Jākontrolē transplantāta darbība.
Lielas prednizolona vai metilprednizolona devas	Lietojot akūtas atgrūšanas ārstēšanai, var ietekmēt (paaugstināt vai pazemināt) takrolima koncentrāciju asinīs.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva.
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi	Var ietekmēt takrolima farmakokinētiku, ja vienlaicīgas tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā mainās aknu darbība, kas saistīta ar hepatīta vīrusa klirensu. Iespējama takrolima koncentrācijas pazemināšanās asinīs. Tomēr dažu tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu CYP3A4 inhibējošais potenciāls var neitralizēt šo ietekmi vai izraisīt takrolima koncentrācijas paaugstināšanos asinīs.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva, lai nodrošinātu nepārtrauktu efektivitāti un drošumu.

Takrolima vienlaicīga lietošana ar zīdītāju rapamicīna mērķa (*mTOR – mammalian target of rapamycin*) inhibitoru (piemēram, sirolimu, everolimu) var paaugstināt trombotiskās mikroangiopātijas risku (tai skaitā, hemolītiski urēmisko sindromu un trombotisko trombocitopēnisko purpuru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā terapija ar takrolimu var būt saistīta ar hiperkaliēmiju vai tas var paaugstināt jau esošu hiperkaliēmiju, jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, amilorīda, triamterēna vai spironolaktona) lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja takrolimu lieto vienlaikus ar citiem līdzekļiem, kuri paaugstina kālija koncentrāciju serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo trimetoprimis ir zināms kā kāliju aizturošs diurētisks līdzeklis, tāpat kā amilorīds. Ir ieteicama rūpīga kālija koncentrācijas kontrole serumā.

Takrolima ietekme uz citu zāļu metabolismu

Zināms, ka takrolims ir CYP3A4 inhibitors; tādēļ takrolima un citu zāļu, ko metabolizē CYP3A4, vienlaicīga lietošana var ietekmēt šo zāļu metabolismu. Lietojot vienlaicīgi ar takrolimu, pagarinās ciklosporīna eliminācijas pusperiods. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska ietekme. Šā iemesla dēļ kombinēta ciklosporīna un takrolima lietošana nav ieteicama un pacientiem, kam tiek ordinēts takrolims un kuri iepriekš lietojuši ciklosporīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ir pierādīts, ka takrolims palielina fenitoīna koncentrāciju asinīs.

Tā kā takrolims var mazināt steroīdu kontraceptīvo līdzekļu klirensu, kas var radīt pastiprinātu hormonu ietekmi uz organismu, īpaša uzmanība jāpievērš kontracepcijas metodes izvēlei.

Pieejams ierobežots daudzums informācijas par mijiedarbību starp takrolimu un statīniem. Klīniskie dati liecina, ka, lietojot vienlaicīgi ar takrolimu, statīnu farmakokinētika būtiski nemainās.

Dati par dzīvniekiem pierāda, ka takrolims var iespējami pazemināt fenobarbitāla un antipirīna klirensu un pagarināt to eliminācijas pusperiodu.

Mikofenolskābe. Piesardzība jāievēro, pārejot no kombinētās terapijas ar ciklosporīnu, kurš iesaistās mikofenolskābes enterohepatiskajā recirkulācijā, uz takrolimu, kuram nepiemīt šāda iedarbība, tā kā rezultātā var rasties mikofenolskābes iedarbības izmaiņas. Zālēm, kuras iesaistās mikofenolskābes enterohepatiskajā ciklā, ir potenciāls samazināt mikofenolskābes līmeni plazmā un tās iedarbīgumu.

Mikofenolskābes terapeitiskā zāļu monitorēšana var būt nepieciešama, pārejot no ciklosporīna uz takrolimu vai otrādi.

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju pret vakcināciju, kas takrolima terapijas laikā var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sievietēm liecina, ka takrolims šķērso placentu. Pastāv hiperkaliēmijas risks jaundzimušajiem (piemēram, sastopamība jaundzimušajiem 7,2%, t. i., 8 no 111), kam ir tendence spontāni normalizēties. Ja nepieciešama ārstēšana, takrolima lietošanu grūtniecēm var apsvērt gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim. Ja auglis dzemdē (*in utero*) ir bijis pakļauts takrolima ietekmei, ieteicams novērot, vai jaundzimušajam nerodas iespējamās takrolima nevēlamās blakusparādības (īpaši ietekme uz nierēm).

Rezultāti no beziejaucšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījuma [EUPAS37025]

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā analizēja 2 905 grūtniecības no Starptautiskā transplantācijas grūtniecības reģistra (*Transplant Pregnancy Registry International, TPRI*), novērtējot iznākumus sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu (383 ziņoti prospektīvi, tostarp 247 nieres un 136 aknu transplantātu pacienti), un tām, kuras tika ārstētas ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem (289 prospektīvi ziņoti gadījumi ar takrolima iedarbību 1. grūtniecības trimestra laikā), pētījuma rezultāti nenorādīja uz paaugstinātu nozīmīgu anomāliju risku. Lielāku spontānā aborta sastopamību novēroja sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu, salīdzinot ar alternatīviem imūnsupresīvajiem līdzekļiem. Starp pacientēm, kurām bija veikta nieres transplantācija, augstāka preeklampsijas sastopamība bija sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu. Tomēr kopumā nebija pietiekami daudz pierādījumu, lai izdarītu secinājumus par šo iznākumu risku. Pacientēm, kurām bija veikta nieres vai aknas transplantācija un kuras tika ārstētas ar takrolimu, 45 - 55% dzīvi dzimušo bija priekšlaicīgi dzimuši, turklāt 75 - 85% bija normāla ķermeņa masa, kura atbilda gestācijas vecumam. Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem, tomēr secinājumus ietekmēja ierobežotie pierādījumi.

Žurkām un trušiem takrolims radīja toksisku ietekmi uz embriju un augli, lietojot devas, kurām pierādīta toksiska ietekme uz mātes organismu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dati par cilvēkiem liecina, ka takrolims izdalās mātes pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, sievietes, kas lieto Tacforius, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Žurkām tika novērota negatīva takrolima ietekme uz tēviņu auglību, samazinot spermatozoīdu skaitu un kustīgumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Takrolims var izraisīt redzes un neiroloģiskus traucējumus. Šī ietekme var pastiprināties, ja takrolimu lieto vienlaicīgi ar alkoholu.

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu takrolima ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Imūnsupresīvo nevēlamo blakusparādību profilu bieži ir grūti noteikt sakarā ar pamatslimību un vienlaikus terapiju ar vairākām zālēm.

Visbiežāk ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām (rodas > 10% pacientu): trīce, nieru darbības traucējumi, hiperglikēmiski stāvokļi, cukura diabēts, hiperkaliēmija, infekcijas, hipertensija un bezmiegs.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Tāpat kā tas labi zināms par citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, arī pacientiem, kuri saņem takrolimu, bieži ir palielināts infekciju (vīrusu, bakteriālu, sēnīšu un vienkšūņu) risks. Iepriekš esošu infekciju norise var paasināties. Var rasties gan vispārējās, gan vietējas infekcijas.

Pacientiem, kuri lietojuši imūnosupresantus, ieskaitot takrolima ilgstošās darbības kapsulas, novērota CMV infekcija, ar BK vīrusu saistīta nefropātija, kā arī ar JC vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, ir palielināts ļaundabīgu audzēju attīstības risks. Takrolima terapijas laikā ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, tostarp EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem un ļaundabīgiem ādas audzējiem.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži: anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, patoloģiski sarkano asins šūnu analīžu rezultāti, leukocitoze;
retāk: koagulopātijas, pancitopēnija, neitropēnija, patoloģiski asinsreces un asinsteces analīžu rezultāti, trombotiskā mikroangiopātija;
reti: trombotiska trombocitopēniska purpura, hipoprotrombinēmija;
nav zināmi: sarkanās rindas šūnu aplāzija, agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, febrila neitropēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri saņem takrolimu, ziņots par alergiskām un anafilaktoīdām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Endokrīnās sistēmas traucējumi

reti: hirsūtisms.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

ļoti bieži: cukura diabēts, hiperglikēmija, hiperkaliēmija;
bieži: metaboliskā acidoze, citas elektrolītu novirzes, hiponātriēmija, hipervolēmija, hiperurikēmija, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hipokalcēmija, samazināta ēstgriba, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, hipertrigliceridēmija, hipofosfatēmija;
retāk: dehidratācija, hipoglikēmija, hipoproteinēmija, hiperfosfatēmija.

Psihiskie traucējumi

ļoti bieži: bezmiegs;

bieži: apjukums un dezorientācija, depresija, trauksmes simptomi, halucinācijas, psihiski traucējumi, nomākts garastāvoklis, garastāvokļa svārstības un traucējumi, naktsmurgi;
retāk: psihotiski traucējumi.

Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: galvassāpes, trīce;
bieži: nervu sistēmas traucējumi, krampji, samaņas traucējumi, perifēras neiropātijas, reibonis, parestēzijas un dizestēzijas, rakstīšanas traucējumi;
retāk: encefalopātija, asiņošana centrālā nervu sistēmā un cerebrovaskulāri traucējumi, koma, runas un valodas traucējumi, paralīze un parēze, amnēzija;
reti: hipertonijs;
ļoti reti: miastēnija;
nav zināmi: mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES).

Acu bojājumi

bieži: acu patoloģijas, neskaidra redze, fotofobija;
retāk: katarakta;
reti: aklums;
nav zināmi: optiskā neiropātija.

Ausu un labirinta bojājumi

bieži: troksnis ausīs;
retāk: pavājināta dzirde;
reti: neirosensors kurlums;
ļoti reti: dzirdes traucējumi.

Sirds funkcijas traucējumi

bieži: išēmiski koronārās artērijas traucējumi, tahikardija;
retāk: sirds mazspēja, kambaru aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās, supraventrikulāras aritmijas, kardiomiopātijas, kambaru hipertrofija, sirdsklauves;
reti: izsvīdums perikardā;
ļoti reti: *Torsades de pointes*.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: hipertensija;
bieži: trombemboliski un išēmiski traucējumi, asinsvadu hipotensīvi traucējumi, asiņošana, perifēro asinsvadu traucējumi;
retāk: ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze, šoks, infarkts.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

bieži: plaušu parenhīmas slimības, aizdusa, izsvīdums pleirā, klepus, faringīts, aizlikts deguns un iekaisums;
retāk: elpošanas mazspēja, elpceļu slimības, bronhiālā astma;
reti: akūts respiratorā distresa sindroms.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži: caureja, slikta dūša;
bieži: kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes un simptomi, vemšana, kuņģa un zarnu trakta un vēdera sāpes, kuņģa un zarnu trakta iekaisuma slimības, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, kuņģa un zarnu trakta čūlas un perforācija, ascīts, stomatīts un čūlas, aizcietējums, dispepsijas pazīmes un simptomi, meteorisms, vēdera uzpūšanās un distensija, šķidra vēdera izeja;
retāk: akūts un hronisks pankreatīts, paralītisks ileuss, gastroezofagālā atvīlņa slimība, kuņģa iztukššanās traucējumi;
reti: aizkuņģa dziedzeris, pseudocista, subileuss.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

bieži: žults plūsmas traucējumi, hepatocelulārs bojājums un hepatīts, holestāze un dzelte;
reti: venookluzīva aknu slimība, aknu artērijas tromboze;
ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

bieži: izsitumi, nieze, alopēcija, pinnes, pastiprināta svīšana;
retāk: dermatīts, fotosensitivitāte;
reti: toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms);
ļoti reti: Stīvensa-Džonsona sindroms.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

bieži: artralģija, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs;
retāk: locītavu bojājumi;
reti: samazinātas kustību spējas.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

ļoti bieži: nieru darbības traucējumi;
bieži: nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja, toksiska nefropātija, nieru kanāliņu nekroze, urīna patoloģiskas pārmaiņas, oligūrija, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi;
retāk: hemolītiski urēmiskais sindroms, anūrija;
ļoti reti: nefropātija, hemorāģisks cistīts.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

retāk: dismenoreja un dzemdes asiņošana.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

bieži: drudzis, sāpes un nepatīkama sajūta, astēniski traucējumi, tūska, ķermeņa temperatūras uztveres traucējumi;
retāk: gripai līdzīga slimība, uzbudinājuma sajūta, slikta pašsajūta, vairāku orgānu mazspēja, spiediena sajūta krūtīs, temperatūras nepanesamība;
reti: krišana, čūla, saspringuma sajūta krūtīs, slāpes;
ļoti reti: palielināts taukaudu daudzums.

Izmeklējumi

ļoti bieži: aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes;
bieži: paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, palielināta ķermeņa masa;
retāk: paaugstināts amilāzes līmenis, patoloģiska EKG atrade, patoloģiskas sirds darbības ātruma un pulsa pārmaiņas, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs;
ļoti reti: patoloģiska ehokardiogrāfiskā aina, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā.

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

bieži: primāra transplantāta disfunkcija.

Novērotas zāļu lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātras vai ilgstošas darbības takrolima zāļu formu aizstāšana. Saistībā ar to ziņots par vairākiem transplantāta atgrūšanas gadījumiem (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Atsevišķos publicētos gadījumu ziņojumos tika aprakstītas sāpes ekstremitātēs, kā kalcineirīnu inhibitoru izraisīta sāpju sindroma daļa (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS*). Tas tipiski izpaužas kā abpusējas un simetriskas, smagas, augšupejošās sāpes apakšējās ekstremitātēs un var būt saistītas ar takrolima supra-terapeitiskajiem līmeņiem. Sindroms var reaģēt uz takrolima devas samazināšanu. Dažos gadījumos bija nepieciešams izvēlēties alternatīvu imūnsupresantu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par pārdozēšanu ir ierobežota. Vairākos nejaušas takrolīma pārdozēšanas gadījumos ir ziņots par tādiem simptomiem kā trīce, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcijas, nātrene, letarģija, palielināts urīnvielas slāpekļa saturs asinīs, palielināta kreatinīna koncentrācija serumā un alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās.

Nav pieejams specifisks antidots terapijai ar takrolīmu. Pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska terapija.

Ņemot vērā tā lielo molekulārmasu, vājo šķīdību ūdenī un plašo saistīšanos ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, tiek uzskatīts, ka takrolīms netiek izvadīts ar dialīzi. Atsevišķiem pacientiem ar ļoti augstu zāļu koncentrāciju plazmā hemofiltrācija vai diafiltrācija bija efektīva toksiskās koncentrācijas samazināšanai. Iekšķīgas saindēšanās gadījumā var palīdzēt kuņģa skalošana un/vai adsorbentu (piemēram, aktivētās ogles) lietošana, ja tos lieto neilgi pēc pārdozēšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, kalcineīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD02

Darbības mehānisms

Molekulārā līmenī takrolīma darbība tiek nodrošināta, saistoties ar citosolisku olbaltumvielu (FKBP12), kas ir atbildīgs par intracelulāru zāļu uzkrāšanos. FKBP12-takrolīma komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineīnu un aizkavē to, inhibējot kalcija atkarīgu T-šūnu signālu pārvadi, tādējādi traucējot citokīnu gēnu komplekta transkripciju.

Takrolīms ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte eksperimentos *in vitro* un *in vivo*.

Takrolīms galvenokārt inhibē citotoksisku limfocītu veidošanos, kas ir visvairāk atbildīgi par transplantāta tremi. Takrolīms nomāc T-šūnu aktivēšanu un T-līdzētājšūnu atkarīgu B-šūnu proliferāciju, kā arī limfokīnu (piemēram, interleikīnu-2, -3, un γ -interferona) veidošanos un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

Klīnisko pētījumu rezultāti par takrolīma ilgstošās darbības kapsulu lietošanu vienu reizi dienā

Aknu transplantācija

Takrolīma ilgstošās darbības kapsulu un takrolīma ātras darbības kapsulu efektivitāte un drošums, abiem kombinācijā ar kortikosteroīdiem, tika salīdzināts 471 pirmreizējiem aknu transplantāta saņēmējiem. Pirmajās 24 nedēļās pēc transplantācijas ar biopsiju apstiprinātu akūtu atgrūšanas reakciju daudzums takrolīma ilgstošās darbības kapsulas grupā bija 32,6% (N = 237) un takrolīma ātras darbības kapsulu grupā 29,3% (N = 234). Atšķirība starp ārstēšanas grupām (takrolīma ilgstošās darbības kapsulas – takrolīma ātras darbības kapsulas) bija 3,3% (95% ticamības intervāls [-5,7%, 12,3%]). 12 mēnešu pacientu dzīvildzes rādītāji bija 89,2% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā un 90,8% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā; takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā nomira 25 pacienti (14 sievietes, 11 vīrieši) un takrolīma ātras darbības kapsulu grupā nomira 24 pacienti

(5 sievietes, 19 vīrieši). 12 mēnešu transplantāta dzīvildze bija 85,3% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā un 85,6% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā.

Nieru transplantācija

Takrolīma ilgstošās darbības kapsulu un takrolīma ātras darbības kapsulu efektivitāte un drošums, abiem kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu (MMF) un kortikosteroīdiem, tika salīdzināts 667 pirmreizējiem nieru transplantāta saņēmējiem. Pirmajās 24 nedēļās pēc transplantācijas ar biopsiju apstiprinātu akūtu atgrūšanas reakciju daudzums takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā bija 18,6% (N = 331) un takrolīma ātras darbības kapsulu grupā 14,9% (N = 336). Atšķirība starp ārstēšanas grupām (takrolīma ilgstošās darbības kapsulas – takrolīma ātras darbības kapsulas) bija 3,8% (95% ticamības intervāls [-2,1%, 9,6%]). 12 mēnešu pacientu dzīvildzes rādītāji bija 96,9% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā un 97,5% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā; takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā nomira 10 pacienti (3 sievietes, 7 vīrieši) un takrolīma ātras darbības kapsulu grupā nomira 8 pacienti (3 sievietes, 5 vīrieši). 12 mēnešu transplantāta dzīvildze bija 91,5% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā un 92,8% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā.

Takrolīma ātras darbības kapsulu, ciklosporīna un takrolīma ilgstošās darbības kapsulu efektivitāte un drošums, visiem kombinācijā ar baziliksīmaba antivielu indukciju, MMF un kortikosteroīdiem, tika salīdzināts 638 pirmreizējiem nieru transplantāta saņēmējiem. Efektivitātes trūkuma sastopamības biežums pēc 12 mēnešiem (definēts kā nāve, transplantāta zaudēšana, ar biopsiju apstiprināta akūta atgrūšana vai kontaktu pazaudēšana apsekošanas laikā) bija 14,0% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā (N = 214), 15,1% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā (N = 212) un 17,0% ciklosporīna grupā (N = 212). Atšķirība ārstēšanā starp takrolīma ilgstošās darbības kapsulu un ciklosporīna grupām bija -3,0% (takrolīma ilgstošās darbības kapsulas-ciklosporīns) (95,2% ticamības intervāls [-9,9%, 4,0%]) un starp takrolīma ātras darbības kapsulu un ciklosporīna grupām -1,9% (takrolīma ātras darbības kapsulas-ciklosporīns) (95,2% ticamības intervāls [-8,9%, 5,2%]). 12 mēnešu pacientu dzīvildzes rādītāji bija 98,6% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā, 95,7% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā un 97,6% ciklosporīna grupā; takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā nomira 3 pacienti (visi vīrieši), takrolīma ātras darbības kapsulu grupā nomira 10 pacienti (3 sievietes, 7 vīrieši) un ciklosporīna grupā nomira 6 pacienti (3 sievietes, 3 vīrieši). 12 mēnešu transplantāta dzīvildze bija 96,7% takrolīma ilgstošās darbības kapsulu grupā, 92,9% takrolīma ātras darbības kapsulu grupā un 95,7% ciklosporīna grupā.

Divas reizes dienā lietotu takrolīma ātras darbības kapsulu klīniskā efektivitāte un drošums primārā orgānu transplantācijā

Prospektīvos publicētos pētījumos, iekšķīgi lietojamas takrolīma ātras darbības kapsulas tika pētītas par primāru imūnsupresantu aptuveni 175 pacientiem pēc plaušu, 475 pacientiem pēc aizkuņģa dziedzera un 630 pacientiem pēc zarnu transplantācijas. Kopumā šajos publicētajos pētījumos, iekšķīgi lietojamu takrolīma ātras darbības kapsulu lietošanas drošums bija līdzīgs tai, kāds tika novērots lielos pētījumos, kur takrolīma ātras darbības kapsulas tika lietotas primārai terapijai pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas. Lielāko pētījumu rezultāti par efektivitāti katras indikācijas gadījumā apkopoti turpmāk.

Plaušu transplantācija

Nesen veikta daudzcentru pētījuma starpposma analizē par iekšķīgi lietojamo takrolīma ātras darbības kapsulu formu izvērtēja 110 pacientus, kuri tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu takrolīmu, vai ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā 0,01 - 0,03 mg/kg/diennaktī devu un iekšķīgi takrolīmu lietoja 0,05 - 0,3 mg/kg/diennaktī devu. Pirmā gada laikā pēc transplantācijas novēroja mazāku akūtas tremes epizožu rašanos takrolīmam, salīdzinot ar ciklosporīnu ārstētiem pacientiem (11,5% pret 22,6%) un mazāku hroniskas tremes, obliterējoša bronhiolīta sindroma (2,86% pret 8,57%) sastopamību. Dzīvildze vienu gadu pēc transplantācijas takrolīma grupā bija 80,8% un 83% ciklosporīna grupā.

Citā randomizētā pētījumā tika iekļauti 66 pacienti, kuri lietoja takrolimu, un 67 pacienti, kuri lietoja ciklosporīnu.

Takrolimu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā 0,025 mg/kg/diennaktī devu un iekšķīgi takrolimu lietoja 0,15 mg/kg/diennaktī devu, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 10 - 20 ng/ml. Dzīvildze vienu gadu pēc transplantācijas bija 83% takrolima grupā un 71% ciklosporīna grupā, dzīvildze 2 gadus pēc transplantācijas bija attiecīgi 76% un 66%. Akūtas tremes epizodes uz 100 pacientu dienām bija skaitliski mazāk takrolima grupā (0,85 epizodes), salīdzinot ar ciklosporīna grupu (1,09 epizodes). Obliteratīvs bronhiolīts radās 21,7% pacientu takrolima grupā, salīdzinot ar 38,0% pacientu ciklosporīna grupā ($p = 0,025$). Ievērojami lielākam skaitam ar ciklosporīnu ārstēto pacientu ($n = 13$) bija nepieciešams mainīt terapiju uz takrolimu nekā ar takrolimu ārstētiem pacientiem uz ciklosporīnu ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Papildus divu centru pētījumā, 26 pacienti tika randomizēti takrolima grupā un 24 pacienti ciklosporīna grupā. Takrolimu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā 0,05 mg/kg/diennaktī devu un iekšķīgi takrolimu lietoja 0,1 - 0,3 mg/kg/diennaktī devu, turpmāk palielinot devu līdz mērķa minimālai koncentrācijai 12 - 15 ng/ml. Dzīvildze vienu gadu pēc transplantācijas bija 73,1% takrolima grupā un 79,2% ciklosporīna grupā. Izvairīšanās no akūtas tremes bija labāka takrolima grupā 6 mēnešus (57,7% pret 45,8%) un 1 gadu pēc plaušu transplantācijas (50% pret 33,3%). Trīs pētījumi liecināja par līdzīgu dzīvildzi. Akūtas tremes sastopamība bija skaitliski mazāka, lietojot takrolimu visos trīs pētījumos un vienā no pētījumiem novērota izteikti mazāka obliteratīva bronhiolīta sindroma sastopamība, lietojot takrolimu.

Aizkuņģa dziedzera transplantācija

Daudzcentru pētījumā piedalījās 205 pacienti, kuri takrolima ātras darbības kapsulas lietoja iekšķīgi, tiem tika vienlaicīgi veikta aizkuņģa dziedzera un nieru transplantācija un tie tika randomizēti takrolima ($n=103$) vai ciklosporīna ($n=102$) terapijai. Sākotnējā, protokolā norādītā iekšķīgi lietojamā takrolima deva bija 0,2 mg/kg/diennaktī, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 8 - 15 ng/ml līdz 5. dienai un 5 - 10 ng/ml pēc 6. mēneša. Dzīvildze 1 gadu pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas bija stipri pārāka takrolimam: 91,3% pret 74,5% ciklosporīnam ($p < 0,0005$), bet dzīvildze pēc nieru transplantācijas bija līdzīga abās grupās. Kopumā 34 pacientiem terapija tika mainīta no ciklosporīna uz takrolimu, bet tikai 6 takrolima terapijas pacientiem bija nepieciešama alternatīva terapija.

Zarnu transplantācija

No viena klīniskā centra publicētā klīniskā pieredze par iekšķīgi lietojamu takrolima ātras darbības kapsulu lietošanu primārai terapijai pēc zarnu transplantācijas liecināja, ka statistiskā dzīvildze 155 pacientiem (ar 65 zarnu, 75 aknu un zarnu, un 25 multiviscerāliem transplantātiem), kuri saņēma takrolimu un prednizonu, bija 75% pēc 1 gada, 54% pēc 5 gadiem, un 42% pēc 10 gadiem. Sākotnējos gados iekšķīgi lietojama takrolima sākumdeva bija 0,3 mg/kg/diennaktī. Rezultāti nepārtraukti uzlabojās, palielinoties pieredzei ilgāk par 11 gadu kursu. Dažādie jaunievedumi, piemēram, tehnika agrīnas Epstein-Barr (EBV) un CMV infekciju noteikšanai, kaulu smadzeņu pārstādīšana, interleikīna-2 antagonista daklizumaba papildus lietošana, zemākas sākotnējās takrolima devas ar minimālo mērķa koncentrāciju 10 - 15 ng/ml, un visjaunākais – allotransplantāta iradiācija, tika uzskatīti par faktoriem, kas laika gaitā uzlaboja rezultātus šai indikācijai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pierādīts, ka cilvēkam takrolims uzsūcas visā kuņģa un zarnu traktā. Pieejamais takrolims parasti uzsūcas ātri.

Tacforius ir takrolima ilgstošās iedarbības zāļu forma ar garāku absorbcijas profilu pēc iekšķīgas lietošanas un vidējo laiku līdz maksimālās koncentrācijas asinīs (C_{max}) sasniegšanai apmēram 2 stundas (t_{max}).

Uzsūkšanās ir mainīga un vidējā iekšķīgi lietojama takrolima biopieejamība (ātras darbības kapsulām) ir 20-25% robežās (individuālas robežas pieaugušiem pacientiem ir 6%-43%). Takrolima biopieejamība, iekšķīgi lietojot ilgstošās darbības kapsulas, samazinājās, tās lietojot pēc ēšanas. Lietojot ēšanas laikā, samazinājās gan takrolima ilgstošās darbības kapsulu absorbcijas apjoms, gan ātrums.

Žults izdalīšanās neietekmē takrolima absorbciju, tāpēc terapiju ar Tacforius, var sākt iekšķīgi.

Pastāv spēcīga korelācija starp takrolima ilgstošās darbības kapsulu zemlīknes laukumu (AUC) un minimālo koncentrāciju asinīs līdzsvara stāvoklī. Tādēļ minimālās koncentrācijas noteikšana asinīs nodrošina labu sistēmiskās iedarbības vērtējumu.

Izkliede

Cilvēkam takrolima izkliedi pēc intravenozas infūzijas var raksturot kā divfāzisku.

Sistēmiskā asinsritē takrolims spēcīgi saistās ar eritrocītiem, radot asins/plazmas koncentrācijas izkledes attiecību apmēram 20:1. Plazmā takrolims ir lielā mērā (>98,8%) saistīts ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt seruma albumīnu un α -1 skābo glikoproteīnu.

Takrolims plaši izplatās organismā. Izkledes tilpums, līdzsvara stāvoklī, atbilstoši koncentrācijai plazmā ir aptuveni 1 300 l (veselām personām). Attiecīgie dati atbilstoši asinīm bija vidēji 47,6 l.

Biotransformācija

Takrolims tiek plaši metabolizēts aknās, galvenokārt ar citohroma P450-3A4 (CYP3A4) un citohroma P450-3A5 (CYP3A5) starpniecību. Takrolims tiek nozīmīgi metabolizēts arī zarnu sienā. Konstatēti vairāki metabolīti. Tikai vienam no tiem *in vitro* pierādīta imunitāti nomācoša iedarbība, līdzīga kā takrolimam. Citiem metabolītiem piemīt tikai vāja imunitāti nomācoša aktivitāte, vai tā vispār nepiemīt. Sistēmiskā asinsritē konstatējams tikai viens no neaktīviem metabolītiem zemā koncentrācijā. Tādēļ metabolīti nepastiprina takrolima farmakoloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Takrolims ir zāles ar mazu klīrensu. Veselām personām vidējais kopējais organisma klīrenss, ko aprēķina no asins koncentrācijas, bija 2,25 l/h. Pieaugušiem pacientiem ar aknu, nieru un sirds transplantātu, tika novēroti attiecīgi 4,1 l/h, 6,7 l/h un 3,9 l/h rādītāji. Tiek uzskatīts, ka tādi faktori kā zems hematokrīts un olbaltumvielu koncentrācija, kas rada palielinātu nesaistīto takrolima frakciju, vai kortikosteroīdu inducēts pastiprināts metabolisms rada lielāku klīrensu pēc transplantācijas.

Takrolima eliminācijas pusperiods ir ilgs un variabls. Veselām personām vidējais eliminācijas pusperiods no asinīm ir aptuveni 43 stundas.

Pēc intravenozas un iekšķīgi lietojama ar ¹⁴C iezīmēta takrolima lietošanas, lielākā radioaktīvās vielas daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Aptuveni 2% radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu. Mazāk par 1% nepārmainīta takrolima tika noteikts urīnā un izkārnījumos, kas liecina, ka takrolims tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms eliminācijas: žults ir galvenais eliminācijas ceļš.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām un paviāniem tika noteikts, ka galvenie takrolima toksiskās ietekmes mērķa orgāni ir nieres un aizkuņģa dziedzeris. Žurkām novēroja toksisku ietekmi uz acīm un nervu sistēmu. Trušiem pēc takrolima intravenozas ievadīšanas novēroja atgriezenisku kardiotoksisku ietekmi.

Ievadot takrolimu intravenozi straujas infūzijas veidā/bolus injekcijas veidā devās 0,1 - 1,0 mg/kg, dažām dzīvnieku sugām novēroja QT intervāla pagarināšanos. Lietojot šīs devas, tiek sasniegta maksimālā koncentrācija asinīs virs 150 ng/ml, kas 6 reizes pārsniedz maksimālo koncentrāciju, ko novēroja ar takrolima ilgstošās darbības kapsulām klīniskajā pētījumā pēc transplantācijas.

Toksisku ietekmi uz embriju un augli novēroja žurkām un trušiem un to izraisīja tikai devas, kas izraisīja arī nozīmīgu toksicitāti mātiņai. Žurkām toksiskas devas pavājināja mātiņu reproduktīvo

funkciju, tostarp dzemdības, un pēcnācējiem konstatēja samazinātu dzimšanas svaru, dzīvotspēju un augšanu.

Žurkām novēroja takrolīma negatīvu ietekmi uz tēviņu auglību, samazināta spermatozoīdu skaita un kustīguma veidā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Etilceluloze
Hipromeloze 2910
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Tacforius 0,5 mg /1 mg /3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Želatīns

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kumačs 4R (E124)
Želatīns

Apdrukas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Takrolīmam ir nesaderība ar PVH (polivinilhlorīdu). Sistēmas, šļirces un citi no Tacforius kapsulu satura pagatavojamai suspensijai izmantojamie materiāli nedrīkst saturēt PVH.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Tacforius 0,5 mg / 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

2 gadi

Tacforius 3 mg / 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

30 mēneši

Pēc alumīnija apvalka noņemšanas: 1 gads

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs PVH/PVDH alumīnija blisteris vai perforēts dozējamu vienību blisteris, kurš iesaiņots alumīnija maisiņā ar desikantu. 1 blisterī 10 kapsulas.

Tacforius 0,5 mg, 3 mg un 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas:

Iepakojuma lielumi: 30, 50 un 100 ilgstošās darbības cietās kapsulas blisteros vai 30 x 1, 50 x 1 un 100 x 1 ilgstošās darbības cietās kapsulas perforētos dozējamu vienību blisteros.

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas:

Iepakojuma lielumi: 30, 50, 60 un 100 ilgstošās darbības cietās kapsulas blisteros vai 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 un 100 x 1 ilgstošās darbības cietās kapsulas perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ņemot vērā takrolīma imūnsupresīvo iedarbību, pagatavošanas laikā jāizvairās no takrolīma zāļu ieelpošanas vai tiešas saskares ar ādu vai gļotādām kapsulā esošā pulvera veidā. Saskares gadījumā nomazgājiet ādu un izskalojiet skarto aci vai acis.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Tacforius 0.5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

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 ilgstošās darbības cietās kapsulas

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 ilgstošās darbības cietās kapsulas

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 ilgstošās darbības cietās kapsulas

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 8. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 5. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Vācija

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

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

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 0,5 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienu reizi dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikants nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1244/001 30 kapsulas
EU/1/17/1244/002 30 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/003 50 kapsulas
EU/1/17/1244/004 50 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/005 100 kapsulas
EU/1/17/1244/006 100 x 1 kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tacforius 0,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
ALUMĪNIJA MAISIŅŠ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
60 ilgstošās darbības cietās kapsulas
60x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienu reizi dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikants nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1244/007 30 kapsulas
EU/1/17/1244/008 30 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/009 50 kapsulas
EU/1/17/1244/010 50 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/011 60 kapsulas
EU/1/17/1244/012 60 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/013 100 kapsulas
EU/1/17/1244/014 100 x 1 kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tacforius 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
ALUMĪNIJA MAISIŅŠ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 3 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienu reizi dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikants nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1244/015 30 kapsulas
EU/1/17/1244/016 30 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/017 50 kapsulas
EU/1/17/1244/018 50 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/019 100 kapsulas
EU/1/17/1244/020 100 x 1 kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tacforius 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
ALUMĪNIJA MAISIŅŠ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 5 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un kumaču 4R. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 ilgstošās darbības cietās kapsulas
30x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50 ilgstošās darbības cietās kapsulas
50x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100x1 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienu reizi dienā.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikants nav ēdams.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1244/021 30 kapsulas
EU/1/17/1244/022 30 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/023 50 kapsulas
EU/1/17/1244/024 50 x 1 kapsula
EU/1/17/1244/025 100 kapsulas
EU/1/17/1244/026 100 x 1 kapsula

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tacforius 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
ALUMĪNIJA MAISIŅŠ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības kapsulas
tacrolimusum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Teva B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc alumīnija apvalka noņemšanas, visas kapsulas jāizlieto 1 gada laikā un līdz derīguma termiņa beigām.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Vienu reizi dienā.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

tacrolimusum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tacforius un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tacforius lietošanas
3. Kā lietot Tacforius
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tacforius
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tacforius un kādam nolūkam to lieto

Tacforius satur aktīvo vielu takrolimu. Tas ir imūnsupresants. Pēc tam, kad Jums ir transplantēts kāds orgāns (aknas, niere), Jūsu organisma imūnā sistēma jauno orgānu mēģina atgrūst. Tacforius lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūnsistēmas atbildes reakciju, kā rezultātā Jūsu organisms pieņem transplantēto orgānu.

Tacforius Jums var nozīmēt, lai pārtrauktu transplantēto aknu, nieres, sirds vai cita orgāna atgrūšanu vai arī gadījumos, ja agrāk veikta jebkāda veida terapija, ko esat saņēmis pēc transplantācijas, nav spējusi kontrolēt šādu imūnsistēmas reakciju.

Tacforius paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Tacforius lietošanas

Nelietojiet Tacforius šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret takrolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir alerģija pret sirolīmu vai jebkuru makrolīdu antibiotiku (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Takrolīma ātras darbības kapsulas (piem., Tacni) un Tacforius ilgstošās darbības kapsulas abas satur aktīvo vielu takrolimu. Tacforius ilgstošās darbības kapsulas jālieto vienu reizi dienā, bet ātras darbības kapsulas – divas reizes dienā. Tā tas ir tāpēc, ka Tacforius kapsulas nodrošina ilgstošu takrolīma atbrīvošanos (daudz lēnāka atbrīvošanās ilgākā laika periodā). Tacforius ilgstošās darbības kapsulas un takrolīma ātras darbības kapsulas nav savstarpēji aizvietošanas.

Pirms takrolīma lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja lietojat jebkuras zāles, kas minētas nodaļā „Citas zāles un Tacforius”;
- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;

- ja Jums ir caureja ilgāk par vienu dienu;
- ja Jums ir spēcīgas sāpes vēderā ar vai bez citiem simptomiem, piemēram, drebuļi, drudzis, slikta dūša vai vemšana;
- ja Jums ir sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”;
- ja Jums ir vai bijuši sīko asinsvadu bojājumi, zināmi, kā trombotiskā mikroangiopātija/trombotiskā trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms. Pastāstiet ārstam, ja Jums attīstās drudzis, zilumi zem ādas (kas var parādīties kā sarkani punktiņi), neizskaidrojams nogurums, apjukums, dzeltena āda vai acis (dzelte), samazināta urīna izdalīšanās, redzes zudums un krampji (skatīt 4. punktu). Lietojot takrolimu kopā ar sirolimu vai everolimu, šo simptomu attīstības risks var palielināties.

Izvairieties no jebkādu ārstniecības augu preparātu, piemēram, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), vai jebkādu citu ārstniecības augu līdzekļu lietošanas, jo tas var ietekmēt Tacforius efektivitāti un devu, kas Jums jāsaņem. Ja rodas šaubas, pirms jebkādu ārstniecības augu līdzekļu vai preparātu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ārstam var būt nepieciešams pielāgot Jūsu Tacforius devu.

Jums regulāri jāsažinās ar savu ārstu. Ik pa laikam Jūsu ārsts var veikt asins un urīna analīzes, sirds un acu pārbaudes, lai noteiktu piemērotāko Tacforius devu.

Jums jāierobežo saules un UV (ultravioletā) starojuma ietekmes laiks, kamēr lietojat Tacforius. Tas ir tāpēc, ka imūnsupresanti var palielināt ādas vēža risku. Valkājiet piemērotu aizsargājošu apģērbu un lietojiet aizsarglīdzekļus ar augstu aizsardzības faktoru pret saules starojumu.

Piesardzība lietošanā:

Pagatavošanas laikā jāizvairās no jebkuras ķermeņa daļas, piemēram, ādas vai acu, tiešas saskares ar takrolima kapsulu pulveri, kā arī jāizvairās no to ieelpošanas. Saskares gadījumā nomazgājiet ādu un izskalojiet acis.

Bērni un pusaudži

Tacforius lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Tacforius

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nav ieteicams Tacforius lietot vienlaicīgi ar ciklosporīnu (citas zāles, ko lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu).

Ja Jums ir jāapmeklē ārsts, kas nav transplantācijas speciālists, pastāstiet ārstam, ka lietojat takrolimu. Ja Jums ir jālieto citas zāles, kas var paaugstināt vai pazemināt takrolima koncentrāciju asinīs, ārstam var rasties nepieciešamība konsultēties ar transplantācijas speciālistu.

Tacforius koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, ko lietojat, savukārt citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt Tacforius lietošana. Tādēļ var būt nepieciešams pārtraukt Tacforius lietošanu, palielināt vai samazināt tā devu.

Dažiem pacientiem citu zāļu lietošanas laikā paaugstinājās takrolima koncentrācija asinīs. Tas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tādas kā nieru problēmas, nervu sistēmas traucējumus un sirdsdarbības ritma traucējumus (skatīt 4. punktu).

Ļoti drīz pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas var rasties ietekme uz Tacforius koncentrāciju asinīs, tādēļ bieža nepārtraukta Tacforius koncentrācijas kontrole asinīs ir nepieciešama pirmajās dienās pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri, kamēr turpināt ārstēšanu ar citām zālēm. Dažas citas zāles var izraisīt takrolima koncentrācijas pazemināšanos asinīs, kas var paaugstināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Īpaši nozīmīgi ir pastāstīt ārstam, ka lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis šādas zāles:

- pretsēnīšu līdzekļus un antibiotikas, jo īpaši tos, ko sauc par makrolīdiem, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klotrimazolu, izavukonazolu, mikonazolu, kaspofungīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu, azitromicīnu, rifampicīnu, rifabutīnu izoniazīdu un flukloksacilīnu;
- letermovīru, ko lieto, lai novērstu CMV (cilvēka citomegalovīruss) izraisītu slimību;
- HIV proteāzes inhibitorus (piemēram, ritonavīru, nelfinavīru, sahinavīru), pastipriņošās zāles kobicistatu un kombinētas tabletes vai HIV nenukleoīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (efavirenu, etravirīnu, nevirapīnu), ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;
- HCV proteāzes inhibitorus (piemēram, telaprevīru, boceprevīru, ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju ar dasabuvīru vai bez tā, elbasvīru/grazoprevīru un glekaprevīru/pibrentasvīru), ko lieto C hepatīta infekcijas ārstēšanai;
- nilotinibu un imatinibu, idelalisibu, ceritinibu, krizotinibu, apalutamīdu, enzalutamīdu vai mitotānu (ko lieto noteiktu audzēju ārstēšanai);
- mikofenolskābi, ko lieto, lai nomāktu imūno sistēmu un novērstu transplantāta atgrūšanu;
- zāles kuņģa čūlas vai skābes atviļņa ārstēšanai (piemēram, omeprazolu, lansoprazolu vai cimetidīnu);
- pretvemšanas līdzekļus, ko lieto sliktas dūšas vai vemšanas gadījumā (piemēram, metoklopramīdu);
- cisaprīdu vai antacīdus magnija alumīnija hidroksīda līdzekļus, ko lieto grēmu ārstēšanai;
- kontraceptīvos līdzekļus vai citus hormonālos līdzekļus ar etinilestradiolu vai danazolu;
- zāles, kas paredzētas augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai (piemēram, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazēmu un verapamilu);
- antiaritmiskas zāles (amiodaronu), ko lieto, lai kontrolētu aritmiju (nevienmērīgu sirdsdarbību);
- zāles, kuras pazīstamas kā “statīni”, ko lieto, lai samazinātu paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeni;
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- kanabidiolu (cita starpā lieto arī krampju ārstēšanai)
- metamizolu, ko lieto sāpju un drudža ārstēšanai;
- kortikosteroīdus: prednizolonu un metilprednizolonu, kas pieder pie kortikosteroīdu grupas, ko lieto iekaisumu ārstēšanai vai lai nomāktu imūnsistēmu (piemēram, transplantāta atgrūšanu);
- nafazodonu, ko lieto depresijas terapijai;
- augu izcelsmes līdzekļus, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai *Schisandra sphenanthera* ekstraktus.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs saņemat terapiju C hepatīta ārstēšanai. Zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai, var mainīt Jūsu aknu darbību un ietekmēt takrolīma koncentrāciju asinīs. Takrolīma koncentrācija asinīs var pazemināties vai paaugstināties atkarībā no parakstītajām zālēm pret C hepatītu. Pēc C hepatīta ārstēšanas uzsākšanas ārstam būtu rūpīgi jākontrolē takrolīma koncentrācija asinīs un jāveic nepieciešama Tacforius devas pielāgošana.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat vai Jums jālieto ibuprofēns (lieto, lai ārstētu drudzi, iekaisumu un sāpēm), antibiotikas (kotrimoksazols, vankomicīns vai aminoglikozīdu grupas antibiotikas, tādas kā gentamicīns), amfotericīns B (lieto, lai ārstētu sēnīšu infekcijas) vai pretvīrusu līdzekļi (piemēram, aciklovīrs, ganciklovīrs, cidofovīrs, foskarnets, ko lieto, lai ārstētu vīrusu infekcijas). Lietojot vienlaicīgi ar Tacforius, tie var pastiprināt nieru un nervu sistēmas problēmas.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat sirolīmu vai everolīmu. Lietojot takrolīmu kopā ar sirolīmu vai everolīmu, trombotiskās mikroangiopātijas, trombotiskās trombocitopēniskas purpuras un hemolītiski urēmiskā sindroma attīstības risks var palielināties (skatīt 4. punktu).

Jūsu ārstam ir jāzina, ja vienlaicīgi ar Tacforius lietojat kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai noteiktus diurētiskos līdzekļus, ko lieto sirds mazspējas, hipertensijas un nieru slimības gadījumā (piemēram, amilorīdu, triamtarēnu vai spironolaktonu), vai antibiotikas trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kuri var paaugstināt kālija līmeni asinīs, nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL, piemēram, ibuprofēnu), ko lieto pret drudzi, iekaisumu un sāpēm, antikoagulantus (asins šķīdinātājus) vai iekšķīgi lietojamas pretdiabēta zāles.

Ja Jums ir nepieciešama jebkāda veida vakcinācija, lūdzu, vispirms par to pastāstiet ārstam.

Tacforius kopā ar uzturu un dzērienu

Tacforius lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu (arī sulas) lietošanas, jo tas var ietekmēt zāļu līmeni asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Vienā pētījumā novērtēja grūtniecības iznākumus sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu, un sievietēm, kuras tika ārstētas ar citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem. Lai gan šajā pētījumā nebija pietiekami daudz pierādījumu, lai izdarītu secinājumus, ar takrolimu ārstētajām pacientēm, kurām bija veikta aknu vai nieres transplantācija, ziņots par lielāku spontānā aborta sastopamību, savukārt ar takrolimu ārstētajām pacientēm, kurām bija veikta nieres transplantācija, ziņots par pastāvīgas hipertensijas, kas saistīta ar olbaltumvielu zudumu urīnā un kas rodas grūtniecības laikā vai pēcdzemdību periodā (stāvoklis, ko sauc par preeklampsiju), lielāku sastopamību. Netika atklāts paaugstināts nozīmīgu iedzimtu defektu risks, kas būtu saistīts ar takrolima lietošanu.

Takrolims izdalās mātes pienā, tāpēc Tacforius lietošanas laikā nav atļauts barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums pēc Tacforius lietošanas reibst galva vai nāk miegs, vai arī Jums ir neskaidra redze. Šīs reakcijas ir biežāk, ja Jūs lietojat arī alkoholu.

Tacforius satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Tacforius 5 mg kapsulas satur kumaču 4R

Tas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Tacforius

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles Jums drīkst ordinēt tikai ārsts ar pieredzi tādu pacientu ārstēšanā, kam veikta orgānu transplantācija.

Iegādājoties zāles aptiekā, pārlicinieties, ka Jūs vienmēr saņemat vienas un tās pašas takrolima zāles, ja vien Jūsu transplantācijas speciālists nav piekritis, ka tās tiek nomainīts ar citām takrolima zālēm. Šīs zāles jālieto vienu reizi dienā. Ja zāles neizskatās tāpat kā parasti vai ir mainījušies lietošanas norādījumi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai pārlicinātos, ka esat saņēmis pareizās zāles.

Transplantētā orgāna atgrūšanas profilaksei, nepieciešamo sākuma devu Jums noteiks ārsts, aprēķinam izmantojot Jūsu ķermeņa masu. Parasti ieteicamās sākuma devas tūlīt pēc transplantācijas būs robežās

no 0,10 līdz 0,30 mg/kg ķermeņa masas dienā,

atkarībā no transplantētā orgāna. Tādas pašas devas var lietot, ārstējot transplantētā orgāna atgrūšanu.

Jums nepieciešamās zāļu devas lielums ir atkarīgs no Jūsu vispārējā stāvokļa un tā, kādas imūnās sistēmas darbību nomācošas zāles vēl lietojat.

Ārstēšanas sākumā ar Tacforius Jūsu ārsts pastāvīgi kontrolēs Jūsu asins analīzes, lai noteiktu pareizu devu. Vēlāk, lai noteiktu pareizo zāļu devas lielumu un periodiski to koriģētu, Jūsu ārstam būs regulāri jāveic Jums asins analīzes. Pēc Jūsu stāvokļa stabilizēšanās, ārsts parasti samazinās Tacforius devu. Ārsts Jums pateiks precīzi, cik kapsulas lietot.

Jums būs jālieto Tacforius katru dienu tikmēr, kamēr Jums būs nepieciešama imūnsupresija, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu. Jums regulāri jāsažinās ar ārstu.

Tacforius lieto iekšķīgi vienu reizi dienā, no rīta. Lietojiet Tacforius tukšā dūšā, 2 - 3 stundas pēc ēšanas. Pagaidiet vismaz 1 stundu līdz nākamajai ēdienreizei. Lietojiet kapsulas uzreiz pēc izņemšanas no blistera. Kapsula jānorij **vesela**, uzdzerot glāzi ūdens.

Folijas maisiņā esošais desikants (mitruma uzsūcējs) nav paredzēts norīšanai.

Ja esat lietojis Tacforius vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulas, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Tacforius

Ja no rīta aizmirsāt lietot kapsulas, lietojiet tās tiklīdz atceraties tai pašā dienā. Nelietojiet dubultu devu nākamā rītā, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Tacforius

Tacforius pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Bez ārsta ieteikuma terapiju nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tacforius vājina Jūsu organisma aizsargmehānismu (imūnsistēmu), kas tik spēcīgi necīnīsies ar infekciju. Tāpēc, lietojot Tacforius, Jums var būt lielāka iespēja saslimt ar infekciju.

Dažas infekcijas var būt nopietnas vai letālas un var ietvert infekcijas, kuras izraisa baktērijas, vīrusi, sēnītes, parazīti vai citas infekcijas.

Nekavējoties pastāstiet Jūsu ārstam, ja Jums parādās infekcijas pazīmes, tai skaitā:

- drudzis, klepus, sāpes rīklē, vājuma sajūta vai kopumā slikta pašsajūta;
- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums – tās var būt saistītas ar ļoti retu, nopietnu smadzeņu infekciju, kas var būt letāla (progresējoša multifokāla leukoencefalopātija jeb PML).

Var novērot nopietnas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas. Ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem pēc Tacforius lietošanas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šādām nopietnām blakusparādībām vai ir aizdomas par to:

Nopietnas biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- kuņģa un zarnu trakta perforācija: spēcīgas sāpes vēderā, ar vai bez citiem simptomiem, piemēram drebuļi, drudzis, slikta dūša vai vemšana;
- nepietiekama transplantētā orgāna darbība;
- neskaidra redze.

Nopietnas retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- trombotiskā mikroangiopātija (sīko asinsvadu bojājumi), tai skaitā, hemolītiski urēmiskais sindroms, stāvoklis, kam ir raksturīgi šādi simptomi: samazināts urīna daudzums vai tā nav (akūta nieru mazspēja), izteikts nogurums, dzeltena āda vai acis (dzelte) un patoloģiski zilumi vai asiņošana un infekcijas pazīmes.

Nopietnas retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- trombotiska trombocitopēniska purpura, stāvoklis, kas ietver sīko asinsvadu bojājumus un kuram ir raksturīgs drudzis un zilumi zem ādas, kas var izpausties kā sarkani punkti, ar neizskaidrojamu izteiktu nogurumu vai bez tā, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte), ar akūtas nieru mazspējas simptomiem (samazināts urīna daudzums vai tā nav), redzes zudumu vai krampjiem;
- toksiska epidermas nekrolīze: ādas vai gļotādas erozija un pūšļu veidošanās, sarkana, pietūkusi āda, kas var atslāņoties plašos ķermeņa laukumos;
- aklums.

Nopietnas ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Stīvensa-Džonsona sindroms: neizskaidrojamas sāpes ādā, kas plaši izplatās, sejas pietūkums, nopietna slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un uz dzimumorgāniem, nātrene, mēles pietūkums, sarkani vai violeti ādas izsitumi, kas izplatās, ādas lobīšanās;
- *Torsades de pointes*: sirdsdarbības biežuma izmaiņas, ar vai bez šādiem simptomiem, piemēram, sāpes krūtīs (stenokardija), ģībonis, reibonis vai slikta dūša, sirdsklauves (jūtama sirdsdarbība) un apgrūtināta elpošana.

Nopietnas blakusparādības – biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- oportūnistiskās infekcijas (bakteriālas, sēnīšu, vīrusu un viensūņu): ilgstoša caureja, drudzis un rīkles iekaisums;
- pēc ārstēšanas imūnsupresijas rezultātā ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem;
- ir saņemti ziņojumi par sarkanās rindas šūnu aplāziju (ļoti izteikta sarkano asins šūnu skaita samazināšanās), hemolītisko anēmiju (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās to patoloģijas dēļ, ko pavada nogurums) un febrilu neitropēniju (balto asins šūnu, kuras cīnās ar infekciju, skaita samazināšanās, ko pavada drudzis). Nav precīzi zināms, cik bieži šīs blakusparādības rodas. Jums var nebūt simptomu vai atkarībā no slimības smaguma Jums var būt: nogurums, apātija, patoloģisks ādas bālums, elpas trūkums, reibonis, galvassāpes, sāpes krūtīs un aukstuma sajūta rokās un kājās;
- ir ziņojumi par agranulocitozi (ievērojama balto asins šūnu skaita samazināšanās, ko pavada čūlas mutē, drudzis un infekcija(-as)). Jums var nebūt simptomu vai Jūs varat just pēkšņu drudzi, drebuļus un rīkles iekaisumu;
- alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas ar šādiem simptomiem: pēkšņi rodas niezoshi izsitumi (nātrene), plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums (kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu), un Jūs jūtat, ka varat nogībt;
- mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES): galvassāpes, apjukums, garastāvokļa izmaiņas, lēkmes un redzes traucējumi. Tās var būt traucējumu pazīmes, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu, par ko ziņots dažiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar takrolīmu;
- optiskā neiropātija (optiskā nerva patoloģija): redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze, izmaiņas krāsu redzē, grūtības redzēt detalizēti vai Jūsu redzes lauks kļūst ierobežots.

Pēc Tacforius lietošanas var rasties arī zemāk uzskaitītās blakusparādības, un tās var būt nopietnas:

Ļoti biežas (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts, paaugstināts kālija līmenis plazmā;
- miega traucējumi;
- trīce, galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- aknu darbības pārbaužu rezultātu novirzes;
- caureja, vemšana;
- nieru darbības traucējumi.

Biežas (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts asins šūnu skaits (trombocīti, sarkanās vai baltās asins šūnas), palielināts balto asins šūnu skaits, izmaiņas sarkano asins šūnu skaitā (redzamas asins analīzēs);
- samazināts magnija, fosfora, kālija, kalcija vai nātrija līmenis asinīs, šķidrums aizture, paaugstināts urīnskābes vai lipīdu līmenis asinīs, samazināta ēstgriba, paaugstināta asins aciditāte, citas izmaiņas asins sāļu sastāvā (redzamas asins analīzēs);

- trauksmes simptomi, apjukums un dezorientācija, depresija, garastāvokļa izmaiņas, naktsmurgi, halucinācijas, psiholoģiski traucējumi;
- krampji, apziņas traucējumi, tirpšana un jušanas traucējumi (dažreiz sāpīgi) plaukstās un pēdās, reibonis, traucēta spēja rakstīt, nervu sistēmas traucējumi;
- neskaidra redze, paaugstināta jutība pret gaismu, acu bojājumi;
- troksnis ausīs;
- samazināta asinsrite sirds asinsvados, paātrināta sirdsdarbība;
- asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostojums, samazināts asinsspiediens;
- elpas trūkums, plaušu audu izmaiņas, šķidrums uzkrāšanās plaušās, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi;
- iekaisums vai čūlas, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju, kuņģa asiņošana, iekaisums vai čūlas mutē, šķidrums uzkrāšanās vēderā, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās, meteorisms, vēdera uzpūšanās, šķidra vēdera izeja, kuņģa darbības traucējumi;
- žultsvadu traucējumi, dzeltena āda aknu darbības traucējumu dēļ, aknu audu bojājums un aknu iekaisums;
- nieze, izsitumi, matu izkrišana, akne, pastiprināta svīšana;
- sāpes locītavās, ekstremitātēs, mugurā un pēdās, muskuļu spazmas;
- nieru mazspēja, samazināts urīna daudzums, traucēta vai sāpīga urinācija;
- vispārējs vājums, drudzis, šķidrums uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforts, enzīma sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās asinīs, svara pieaugums, temperatūras uztveres traucējumi;
- transplantētā orgāna funkcijas traucējumi.

Retākas (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- asinsreces traucējumi, visa veida asins šūnu skaita samazināšanās (redzama asins analīzēs);
- dehidratācija;
- samazināts olbaltumvielu vai cukura līmenis asinīs, palielināts fosfātu līmenis asinīs;
- koma, asinsizplūdums smadzenēs, insults, paralīze, smadzeņu darbības traucējumi, runas un valodas traucējumi, atmiņas traucējumi;
- acs lēcas apduļķošanās;
- dzirdes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība, sirds apstāšanās, samazināta sirds funkcija, sirds muskuļa bojājumi, sirds muskuļa palielināšanās, spēcīgāka sirdsdarbība, EKG novirzes no normas, sirdsdarbības ātruma un pulsa izmaiņas;
- asins recekļi ekstremitāšu vēnās, šoks;
- apgrūtināta elpošana, elpceļu traucējumi, astma;
- zarnu nosprostojums, paaugstināts enzīma amilāzes līmenis asinīs, kuņģa satura atvilkis rīklē, aizkavēta kuņģa iztukšošana;
- ādas iekaisums, dedzināšanas sajūta saules iespaidā;
- locītavu traucējumi;
- nespēja urinēt, sāpīgas menstruācijas un patoloģiska menstruālā asiņošana;
- vairāku orgānu mazspēja, gripai līdzīga saslimšana, paaugstināta jutība pret aukstumu un karstumu, spiediena sajūta krūtīs, nervozitāte vai neparastas sajūtas, paaugstināts enzīma laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- asins recekļu izraisīta neliela asiņošana ādā;
- pastiprināts muskulatūras stīvums;
- kurlums;
- šķidrums uzkrāšanās sirds somiņā;
- akūts elpas trūkums;
- cistu veidošanās aizkuņģa dziedzerī;
- apgrūtināta asinsrite aknās;
- nopietna saslimšana ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un dzimumorgānos; pastiprināts apmatojums;
- slāpes, kritieni, spiediena sajūta krūšu kurvī, ierobežots kustīgums, čūlas.

Ļoti retas (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- muskuļu vājums;
- patoloģiski sirds skenēšanas rezultāti;
- aknu mazspēja;
- sāpīga urinācija ar asins piejaukumiem urīnā;
- taukaidu uzkrāšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tacforius

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Izlietojiet visas ilgstošās darbības cietās kapsulas 1 gada laikā pēc alumīnija apvalka noņemšanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tacforius satur

- Aktīvā viela ir takrolims (*tacrolimusum*).
Katra Tacforius 0,5 mg kapsula satur 0,5 mg takrolima (monohidrāta veidā).
Katra Tacforius 1 mg kapsula satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).
Katra Tacforius 3 mg kapsula satur 3 mg takrolima (monohidrāta veidā).
Katra Tacforius 5 mg kapsula satur 5 mg takrolima (monohidrāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs

hipromeloze 2910, etilceluloze, laktoze, magnija stearāts.

Kapsulas apvalks

Tacforius 0,5 mg, 1 mg un 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns.

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), melnais dzelzs oksīds (E172), kumačs 4R (E124), želatīns.

Apdrukas tinte

šellaka, propilēnglikols, melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds.

Tacforius ārējais izskats un iepakojums

Tacforius 0,5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas ar uzrakstu "TR" uz gaiši dzeltenā kapsulas vāciņa un "0,5 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa.

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas ar uzrakstu "TR" uz baltā kapsulas vāciņa un "1 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa.

Tacforius 3 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas ar uzrakstu "TR" uz gaiši oranža kapsulas vāciņa un "3 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa.

Tacforius 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Cietās želatīna kapsulas ar uzrakstu "TR" uz pelēcīgi sarkanā kapsulas vāciņa un "5 mg" uz gaiši oranžā kapsulas korpusa.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Pieejamas blisterī vai perforētā dozējamu vienību blisterī, kas satur 10 kapsulas aizsargfolijas maisiņā, iesaiņojumā ir desikants. Pieejami iepakojumi ar 30, 50 un 100 ilgstošās darbības kapsulām blisterī un 30 x 1, 50 x 1 un 100 x 1 ilgstošās darbības kapsulām perforētā dozējamu vienību blisterī.

Tacforius 1 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Pieejamas blisterī vai perforētā dozējamu vienību blisterī, kas satur 10 kapsulas aizsargfolijas maisiņā, iesaiņojumā ir desikants. Pieejami iepakojumi ar 30, 50, 60 un 100 ilgstošās darbības kapsulām blisterī un 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 un 100 x 1 ilgstošās darbības kapsulām perforētā dozējamu vienību blisterī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Vācija

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

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

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>