

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacforius 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 0.5 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kapsula fiha 53.725 mg lactose.

### Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 1 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kapsula fiha 107.45 mg lactose.

### Tacforius 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 3 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

*Eċċipjent b'effett magħruf*

Kull kapsula fiha 322.35 mg lactose.

### Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod fiha 5 mg tacrolimus (bħala monohydrate).

*Eċċipjenti b'effett magħruf*

Kull kapsula fiha 537.25 mg lactose u 0.0154 mg ponceau 4R.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod (kapsula li terġi l-mediċina bil-mod)

### Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, stampati b'"TR" fuq l-għatu isfar ċar tal-kapsula u "0.5 mg" fuq il-parti prinċipali orangjo ċara tal-kapsula.

### Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, stampati b'"TR" fuq l-għatu abjad tal-kapsula u "1 mg" fuq il-parti prinċipali orangjo ċara tal-kapsula.

### Tacforius 3 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, stampati b'“TR” fuq l-għatu oranġjo ċar tal-kapsula u “3 mg” fuq il-parti prinċipali oranġjo ċara tal-kapsula.

### Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-medicina bil-mod

Kapsuli tal-ġelatina, stampati b'“TR” fuq l-għatu aħmar fil-griż tal-kapsula u “5 mg” fuq il-parti prinċipali oranġjo ċara tal-kapsula.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Il-profilassi tar-rifjut ta' trapjant fl-adulti li jirċievu *allograft* ta' kilwa jew tal-fwied.

Il-kura għar-rifjut tal-*allograft* li tkun rezistenti għall-kura bi prodotti mediċinali immunosoppressivi oħra f'pazjenti adulti.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Tacforius huwa formulazzjoni ta' tacrolimus li jittiehed mill-halq darba kuljum. Terapija b'Tacforius tehtieg monitoraġġ bir-reqqa minn haddiema kkwalifikati u attrezzati b'mod adegwat. Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata biss, u l-bidliet fit-terapija immunosoppressiva għandhom jinbdew biss, minn tobbja ta' esperjenza fit-terapija immunosoppressiva u fl-immaniġġar ta' pazjenti li kellhom trapjant.

Formulazzjonijiet orali differenti ta' tacrolimus m'għandhomx jiġu sostitwiti mingħajr superviżjoni klinika. Tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taht superviżjoni bejn formulazzjonijiet orali differenti ta' tacrolimus b'karatteristiċi ta' rilaxx differenti jista' jkun ta' hsara. Dan jista' jwassal għal rifjut tat-trapjant jew għal zieda fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi, inklużi nuqqas jew zieda fl-immunosoppressjoni, minhabba differenzi klinikament rilevanti fl-espożizzjoni sistemika għal tacrolimus. Pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bil-kors ta' dożaġġ korrispondenti ta' kuljum; tibdil fil-formulazzjoni jew fil-kors ta' dożaġġ irid isehh biss taht superviżjoni mill-qrib tal-ispeċjalista tat-trapjanti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Wara li jsir tibdil għal xi formulazzjoni alternattiva, irid isir monitoraġġ terapewtiku tal-medicina u d-doża trid tiġi rrangata b'mod li jiġi żgurat li l-espożizzjoni sistemika għal tacrolimus qed tinżamm.

### Pożoloġija

Id-doži rakkomandati fil-bidu li jidhru hawn taht huma maħsuba biex iservu biss ta' linja gwida. Fl-ewwel żmien wara l-operazzjoni Tacforius jingħata regolari flimkien ma' sustanzi immunosoppressivi oħra. Id-doża tista' tvarja skont il-kors ta' dożaġġ immunosoppressiv magħżul. Id-dożaġġ ta' Tacforius irid ikun ibbażat l-ewwelnett fuq stimi kliniċi ta' kemm hu tollerabbli jew rifjutat f'kull pazjent individwali, megħjun bil-monitoraġġ tal-livelli tad-dem (ara hawn isfel taht “Monitoraġġ terapewtiku tal-medicina”). Jekk jidhru xi sinjali kliniċi ta' rifjut, għandha titqies bidla fil-kors ta' dożaġġ immunosoppressiv.

F'pazjenti bi trapjant tal-kliwi u tal-fwied *de novo*, l-AUC<sub>0-24</sub> ta' tacrolimus għall-kapsuli li jerhu l-medicina bil-mod fl-Ewwel Jum kien ta' 30% u 50% inqas rispettivament, meta mqabbel ma' doži ekwivalenti għal dawk tal-kapsuli b'rilaxx immedjat. Mar-raba' jum l-espożizzjoni sistemika kif imkejla mil-livelli minimi hi simili kemm għall-pazjenti li għamlu trapjant tal-kliwi kif ukoll għal dawk li kellhom trapjant tal-fwied biż-żewġ formulazzjonijiet. Fl-ewwel ġimagħtejn ta' wara t-trapjant huwa rakkomandat monitoraġġ sikwit u b'ċerta attenzjoni tal-livelli minimi ta' tacrolimus b'Tacforius biex jiġi żgurat li qed tingħata biżżejjed mill-medicina fil-perjodu immedjatament wara t-trapjant. Billi

tacrolimus hu sustanza li titneħħa bil-mod, l-aġġustamenti tad-doża ta' Tacforius jistgħu jiehdu diversi ġranet qabel ma jinlaħaq stat fiss.

Biex trażżan ir-rifjut tat-trapjant trid tibqa' żżomm l-immunosoppressjoni; għaldaqstant ma jista' jingħata l-ebda limitu fuq kemm tibqa' għaddej bit-terapija orali.

#### Profilassi kontra r-rifjut ta' trapjant tal-kliwi

Terapija b'Tacforius għandha tibda b'doża ta' 0.20 - 0.30 mg/kg/jum mogħtija darba kuljum filgħodu. Għandha tibda tingħata fi żmien 24 siegħa mill-operazzjoni.

Normalment id-doża ta' Tacforius titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Jista' jkun li f'ċerti każi titwaqqaf xi terapija immunosoppressiva oħra, li tkun qed tingħata flimkien ma' Tacforius, u b'hekk tgħaddi għal monoterapija b'Tacforius. Tibdil fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jistgħu jkunu meħtieġa aktar tibdiliet fid-doża.

#### Profilassi kontra r-rifjut tat-trapjant tal-fwied

It-terapija b'Tacforius għandha tibda b'doża ta' 0.10 - 0.20 mg/kg/jum mogħtija darba kuljum filgħodu. Għandha tibda tingħata bejn wieħed u iehor 12-il siegħa sa 18-il siegħa mill-operazzjoni.

Normalment id-doża ta' Tacforius titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Jista' jkun li f'ċerti każi titwaqqaf xi terapija immunosoppressiva oħra, li tkun qed tingħata flimkien ma' Tacforius u tgħaddi għal monoterapija b'Tacforius. Tibdil fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jkun li jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jista' jwassal għal ħtieġa ta' aktar tibdil fid-doża.

#### Bidla ta' pazjenti kkurati b'tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina b'mod immedjat għal Tacforius

Pazjenti bi trapjant *allograft* li kienu fuq doża ta' kapsuli li jerħu l-medicina b'mod immedjat darbtejn kuljum u jkollhom bżonn jaqilbu għal Tacforius darba kuljum għandhom jibdedw b'doża totali ta' 1:1 (mg:mg) kuljum. Tacforius għandu jingħata filgħodu.

F'pazjenti stabbli li qalbu minn tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina b'mod immedjat (darbtejn kuljum) għal tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina bil-mod (darba kuljum) fuq bażi ta' doża totali kuljum ta' 1:1 (mg:mg), l-esponiment sistemiku għal tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) għal tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina bil-mod kien bejn wieħed u iehor 10% inqas minn dak għal tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina b'mod immedjat. Ir-relazzjoni bejn l-inqas livelli ta' tacrolimus ( $C_{24}$ ) u l-espożizzjoni sistemika ( $AUC_{0-24}$ ) għal tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina bil-mod tixbaħ ħafna lil dik ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina b'mod immedjat. Qabel ma ssir il-bidla minn tacrolimus kapsuli li jerħu l-medicina b'mod immedjat għal Tacforius kapsuli li jerħu l-medicina bil-mod, għandhom jitkejlu l-inqas livelli ta' tacrolimus u fi żmien ġimagħtejn wara li tkun saret il-qalba. Wara li ssir il-bidla, għandhom jiġu ċekkijati l-livelli minimi ta' tacrolimus u jekk ikun hemm bżonn isiru l-aġġustamenti meħtieġa biex tinżamm espożizzjoni sistemika simili. Għandhom isiru l-aġġustamenti fid-doża biex jiġi żgurat li tinżamm l-istess espożizzjoni sistemika

#### Bidla minn ciclosporin għal tacrolimus

Għandha tingħata attenzjoni meta pazjenti jinqalbu minn terapija bbażata fuq ciclosporin għal terapija bbażata fuq tacrolimus (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Mhuwiex rakkomandat li ciclosporin u tacrolimus jingħataw flimkien. Terapija b'Tacforius għandha tinbeda wara li jitqiesu l-koncentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk ikun hemm livelli għoljin ta' ciclosporin fid-demm id-dożaġġ għandu jithalla għal aktar tard. It-terapija bbażata fuq tacrolimus, fil-prattika tibda minn bejn 12-il siegħa sa 24 siegħa wara li jkun twaqqaf ciclosporin. Il-monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm għandhom jitkomplew wara l-bidla għax tista' tiġi affettwata t-neħħija ta' ciclosporin mill-ġisem.

### Trattament tar-rifjut ta' allograft

Židiet fid-doži ta' tacrolimus, terapija supplementari ta' kortikosteroidi, kif ukoll l-introduzzjoni ta' korsijiet qosra ta' antikorpi mono-/poliklonali kollha nużaw biex jikkontrollaw episodji ta' rifjut. Jekk jidhru sinjali ta' tossiċità bħal reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.8) jista' jkun li d-doża ta' Tacforius jkollha titnaqqas.

#### *Trattament tar-rifjut ta' allograft wara trapjant tal-kliewi jew tal-fwied*

Biex taqleb minn immunosoppressanti oħra għal Tacforius darba kuljum, trid tibda l-kura bid-doża orali rakkomandata fil-bidu fit-trapjant tal-kliewi u tal-fwied rispettivament għall-profilassi ta' rifjut tat-trapjant.

#### *Trattament tar-rifjut ta' allograft wara trapjant tal-qalb*

F'pazjenti adulti li jkunu qalbu għal Tacforius, għandha tingħata doża orali inizjali ta' 0.15 mg/kg/jum, darba kuljum filghodu.

#### *Trattament tar-rifjut ta' allograft wara trapjanti ta' allografts oħra*

Għalkemm ma hemm l-ebda esperjenza klinika b'tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicina bil-mod f'pazjenti li għamlu trapjant tal-pulmun, tal-frixa jew tal-intestini (msaren), tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicina b'mod immedjat intuża f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun b'doża mill-ħalq li bdiet bi 0.10 - 0.15 mg/kg/jum, f'pazjenti bi trapjant tal-frixa b'doża mill-ħalq li bdiet bi 0.2 mg/kg/jum u f'pazjenti bi trapjant intestinali b'doża mill-ħalq li bdiet bi 0.3 mg/kg/jum.

### Monitoraġġ terawpetiku tal-medicina

Id-dożaġġ għandu jiġi primarjament ibbażat fuq evalwazzjoni klinika ta' kemm jista' jkun hemm rifjut jew tollerabilità f'kull pazjent individwali megħjun bil-monitoraġġ tal-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demmm shiħ.

Bħala għajnuna biex id-dożaġġ ikun aħjar, hemm diversi immunasaġġi biex jiġu determinati l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm shiħ. It-tqabbil tal-konċentrazzjonijiet mil-letteratura ppubblikata ma' valuri individwali fil-prattika klinika għandu jiġi stmat b'attenzjoni u l-għarfien tal-metodi ta' analiżi użati. Fil-prattika klinika tal-lum, il-monitoraġġ tal-livelli fid-demmm shiħ isir bil-metodu tal-immunasaġġ. Ir-relazzjoni li hemm bejn l-inqas livelli ta' tacrolimus ( $C_{24}$ ) u l-espożizzjoni sistemika ( $AUC_{0-24}$ ) hija simili bejn iż-żewġ formulazzjonijiet ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicina bil-mod u tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicina b'mod immedjat.

Il-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demmm għandhom ikunu mmonitorjati matul iż-żmien ta' wara t-trapjant. Il-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demmm, għandhom jittieħdu 24 siegħa wara li tittieħed id-doża ta' Tacforius, eżatt qabel id-doża li jkun imiss. Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-livelli minimi fl-ewwel ġimagħtejn wara t-trapjant, segwit minn monitoraġġ perjodik matul it-terapija ta' manteniment. L-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm għandhom ikunu mmonitorjati mil-qrib wara bidla minn tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicina b'mod immedjat għal Tacforius, aġġustamenti fid-doża, bidliet fil-kors ta' dożaġġ immunosoppressiv, jew l-għoti flimkien ma' sustanzi li jistgħu jibdlu l-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm shiħ (ara sezzjoni 4.5). Il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-livell fid-demmm għandha tkun ibbażata fuq il-ħtiġijiet kliniċi. Billi tacrolimus huwa sustanza li jitneħħa bil-mod, għandu mnejn li wara aġġustamenti fid-doża ta' Tacforius jgħaddu bosta granet qabel ma jintlahaq l-istat fiss mixtieq.

*Data* minn studji kliniċi tissuggerixxi li wieħed jista' jirnexxilu jimmaniġġa l-parti l-kbira tal-pazjenti jekk il-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demmm jinżammu taħt l-20 ng/ml. Meta tipprowa tinterpreta l-livelli fid-demmm shiħ trid tqis il-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Fil-prattika klinika, il-livelli minimi fid-demmm shiħ kienu ġeneralment fil-medda ta' 5 - 20 ng/ml f'dawk li rċewew trapjant tal-fwied u 10 - 20 ng/ml f'dawk li rċewew trapjant tal-kliewi u tal-qalb kmieni fl-ewwel żmien wara li jkun sar it-trapjant. Matul it-terapija sussegwenti ta' manteniment, il-konċentrazzjonijiet fid-demmm kienu ġeneralment fil-medda ta' 5 - 15 ng/ml f'dawk il-pazjenti li rċewew trapjant tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb.

## Popolazzjonijiet speċjali

### Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied jista' jkun hemm il-htieġa ta' tnaqqis tad-doża biex ikunu jistgħu jinżammu l-livelli minimi ta' tacrolimus fid-demmm fil-medda mmirata rakkomandata.

### Indeboliment renali

Billi l-farmakokinetika ta' tacrolimus mhijiex affettwata mill-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2), m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża. Madankollu minhabba l-potenzjal nefrotossiku ta' tacrolimus huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi l-koncentrazzjonijiet sussegwenti tal-kreatinina fis-serum, il-kalkolu tat-tneħħija tal-kreatinina u l-monitoraġġ ta' kemm qed toħroġ awrina).

### Ir-razza

Meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi, pazjenti suwed jista' jkun li jeħtieġu doži oġhla ta' tacrolimus biex jilhqqu livelli minimi simili.

### Sess

M'hemmx evidenza li l-pazjenti rġiel u nisa jeħtieġu doži differenti biex jilhqqu livelli minimi simili.

### Anzjani

M'hemm l-ebda evidenza disponibbli bħalissa li tindika li d-dożaġġ għandu jkun aġġustat fl-anzjani.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tacforius fit-tfal taħt it-18-il sena għadhom ma' ġewx determinati s'issa. Data limitata hija disponibbli iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Tacforius huwa formulazzjoni orali ta' tacrolimus li tittiehed darba kuljum. Huwa rakkomandat li d-doża orali ta' kuljum ta' Tacforius tingħata darba kuljum filgħodu. Tacforius, kapsuli ibsin li jerħu l-medicina bil-mod, għandhom jittieħdu fil-pront wara li jinħarġu mill-folja. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jibilgħux id-desikkant. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ b'xi likwidu (preferibbilment bl-ilma). Biex jintlaħaq assorbiment massimu mill-ġisem, Tacforius għandu ġeneralment jittiehed fuq stonku vojta jew almenu siegħa qabel jew minn sagħtejn sa tliet sigħat wara l-ikel (ara sezzjoni 5.2). Jekk pazjent jinsa jieħu d-doża ta' filgħodu, għandu jieħu dik id-doża kemm jista' jkun malajr dakinhar stess. Ma għandux jieħu doża doppja l-għada filgħodu.

F'pazjenti li fiż-żmien immedjat wara t-trapjant, ma jkunux jistgħu jieħdu prodotti mediċinali minn haġhom, tista' tinbidelhom il-kura b'tacrolimus mill-vina (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal tacrolimus 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni) f'doża ta' bejn wieħed u ieħor 1/5 (wieħed minn hamsa) tad-doża rakkomandata biex tingħata mill-halq għal dik l-indikazzjoni partikolari.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal makrolidi oħra.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Ġew osservati żbalji fil-medikazzjoni, inkluż tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taħt superviżjoni ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus b'rilaġġ immedjat jew b'rilaġġ bil-mod. Dan wassal għal reazzjonijiet avversi serji, li jinkludu rifjut tat-trapjant, jew reazzjonijiet avversi oħra li

jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' nuqqas ta' espożizzjoni jew espożizzjoni żejda għal tacrolimus. Pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bil-kors ta' dożaġġ korrispondenti ta' kuljum; tibdil fil-formulazzjoni jew fil-kors ta' dożaġġ irid isehh biss taht superviżjoni mill-qrib tal-ispeċjalista tat-trapjanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Tacforius mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal taht 18-il sena minhabba *data* limitata dwar is-sigurtà u/jew l-effikaċja.

Għall-kura tar-rifjut tal-*allograft* li kien rezistenti għat-trattament bi prodotti mediċinali immunosoppressivi oħra f'pazjenti adulti, għad m'hemmx *data* klinika għall-formulazzjoni ta' Tacforius li jerhi l-mediċina bil-mod

Għall-profilassi tar-rifjut tat-trapjant, f'persuni adulti li jkunu se jieħdu *allograft* tal-qalb, għad m'hemmx *data* klinika għall-formulazzjoni ta' tacrolimus li jerhi l-mediċina bil-mod.

Matul l-ewwel żmien ta' wara t-trapjant dawn il-parametri għandhom jiġu mmonitojati regolarment: il-pressjoni tad-dem, l-ECG, il-qagħda viżiva u newroloġika, il-livelli taz-zokkor fid-dem waqt is-sawm, l-elettroliti (l-aktar il-potassium), testijiet ta' kif qed jiffunzjonaw il-fwied u l-kliewi, il-parametri ematoloġiċi, kemm id-dem jagħqad malajr u d-determinazzjonijiet tal-proteina fil-plażma. Jekk jitfaċċaw bidliet rilevanti klinikament għandhom jitqiesu aġġustamenti fil-kors ta' dożaġġ immunosoppressiv.

#### Sustanzi bil-potenzjal għal interazzjoni

Inibituri jew indutturi ta' CYP3A4 għandhom jittieħdu flimkien ma' tacrolimus wara li tkun saret konsulta ma' speċjalista tat-trapjanti biss, minhabba l-potenzjal għal interazzjonijiet tal-mediċina li jirriżultaw f'reazzjonijiet avversi serji inkluż rifjut jew tossiċità (ara sezzjoni 4.5).

#### *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ma' inibituri ta' CYP3A4 jista' jżid il-livelli ta' tacrolimus fid-dem, li jista' jwassal għal reazzjonijiet avversi serji, inkluż nefrotossiċità, newrotossiċità u QT imtawwal. Hu rakkomandat li l-użu ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ritonavir, cobicistat, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, clarithromycin jew josamycin) ma' tacrolimus għandu jiġi evitat. Jekk dan ma jistax jiġi evitat, il-livelli fid-dem ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-għoti flimkien, taht is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wiehed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, halli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinżamm kemm jista' jkun l-istess. Barra minn hekk, anke l-funzjoni tal-kliewi, l-ECG inkluż l-intervall QT u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorajti mill-qrib.

L-aġġustament tad-doża jehtieg li jkun ibbażat fuq is-sitwazzjoni individwali ta' kull pazjent. Jista' jkun mehtieg it-tnaqqis immedjat tad-doża meta tinbeda l-kura (ara sezzjoni 4.5).

Bl-istess mod, it-twaqqif ta' inibituri ta' CYP3A4 jista' jaffettwa r-rata tal-metaboliżmu ta' tacrolimus, u b'hekk iwassal għal livelli subterapewtiċi ta' tacrolimus fid-dem, u għalhekk jehtieg monitoraġġ u superviżjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

#### *Indutturi ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-livelli ta' tacrolimus fid-dem u potenzjalment iżid ir-riskju ta' rifjut tat-trapjant. Hu rakkomandat li l-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (bħal rifampicin, phenytoin, carbamazepine) fl-istess hin ma' tacrolimus għandu jiġi evitat. Jekk dan ma jistax jiġi evitat, il-livelli fid-dem ta' tacrolimus għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-għoti flimkien, taht is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wiehed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, halli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinżamm kemm jista' jkun l-istess. Il-funzjoni tat-trapjant għandha tkun immonitorjata mill-qrib ukoll (ara sezzjoni 4.5).

Bl-istess mod, it-twaqqif ta' indutturi ta' CYP3A4 jista' jaffettwa r-rata tal-metabolizmu ta' tacrolimus, u b'hekk iwassal għal livelli supratherapeutiċi ta' tacrolimus fid-demm, u għalhekk jeħtieġ monitoraġġ u superviżjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

### *P-glikoproteina*

Għandha tkun osservata kawtela meta tacrolimus jingħata flimkien ma' mediċini li jinibixxu l-P-glikoproteina, minhabba li tista' sseħħ zieda fil-livelli ta' tacrolimus. Il-livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Aġġustament tad-doża ta' tacrolimus jaf ikun meħtieġ (ara t-taqsima 4.5).

### *Mediċini ta' hxejjex*

Preparazzjonijiet tal-hxejjex li fihom il-fexfiex (*Hypericum perforatum*) jew preparazzjonijiet tal-hxejjex ohra għandhom jiġu evitati meta jkun qed jittieħed tacrolimus minhabba r-riskju ta' interazzjonijiet li jwasslu għal tnaqqis kemm fil-koncentrazzjoni fid-demm kif ukoll fl-effett kliniku ta' tacrolimus, jew zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm u riskju ta' tossiċità ta' tacrolimus (ara sezzjoni 4.5).

### *Interazzjonijiet ohra*

Għoti flimkien ta' ciclosporin u tacrolimus għandu jiġi evitat u għandha tingħata attenzjoni meta tacrolimus jingħata lill-pazjenti li qabel kienu jieħdu ciclosporin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Għandu jiġi evitat it-tehid ta' ammont kbir ta' potassium, jew dijuretici *potassium-sparing* (ara sezzjoni 4.5).

Ċerti taħlitiet ta' tacrolimus ma' sustanzi magħrufa li għandhom effetti newrotossiċi jistgħu jzidu r-riskju ta' dawn l-effetti (ara sezzjoni 4.5).

### Vaċċinazzjoni

L-immunosoppressanti jistgħu jaffettwaw ir-rispons għall-vaċċinazzjoni u għalhekk it-tilqim matul il-kura b'tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. Tilqim haġ attenwat għandu jiġi evitat.

### Nefrotossiċità

Tacrolimus jista' jirriżulta f'indeboliment tal-funzjoni renali f'pazjenti wara t-trapjant. Indeboliment renali akut mingħajr intervent attiv jista' jipprogrssa għal indeboliment renali kroniku. Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minhabba li jista' jkun li jkollu jitnaqqas id-dożaġġ ta' tacrolimus. Ir-riskju ta' nefrotossiċità jista' jizdied meta tacrolimus jingħata fl-istess hin ma' mediċini assoċjati man-nefrotossiċità (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' tacrolimus fl-istess hin ma' mediċini magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi għandu jiġi evitat. Meta l-għoti flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat, il-livell minimu ta' tacrolimus fid-demm u l-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jekk isseħħ nefrotossiċità għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-dożaġġ.

### Disturbi gastro-intestinali

Perforazzjoni gastro-intestinali ġiet irrappurtata f'pazjenti ikkurati b'tacrolimus. Billi perforazzjoni gastro-intestinali hija kondizzjoni medika importanti li jista' jwassal għal kondizzjoni li tista tipperikola l-hajja jew kondizzjoni serja trattamenti adegwati għandhom jiġu kkunsidrati immedjatament wara li jiġru sintomi jew sinjali suspettużi.



Billi waqt episodji ta' dijarea l-livelli ta' tacrolimus fid-demm jistgħu jinbidlu b' mod sinifikanti, huwa rakkomandat aktar monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus meta jkun hemm dawn l-episodji ta' dijarea.

### Disturbi fil-qalb

L-ipertrofija ventrikolari jew tas-septum, rapportati bħala cardjomijopati, kienu osservati f' xi okkażjonijiet rari f' pazjenti ttrattati b' tacrolimus li jerħi l-medicina b' mod immedjat u jistgħu jidhru wkoll b' tacrolimus li jerħi l-medicina bil-mod. Il-parti l-kbira tal-każi kienu reversibbli, u jiġru b' konċentrazzjonijiet minimi ta' tacrolimus fid-demm bil-wisq oġhla mill-livelli massimi rakkomandati. Fatturi oħrajn osservati li žiedu r-riskju ta' dawn il-kondizzjonijiet kliniċi kienu l-mard tal-qalb li kien hemm minn qabel, l-użu tal-kortikosteroidi, il-pessjoni għolja, meta l-fwied jew il-kliewi ma jaħdmux b' mod normali, l-infezzjonijiet, fluwidu żejjed, u edima. Għalhekk pazjenti li għandhom riskju għoli u qed jieħdu immunosoppressjoni sostanzjali għandhom jiġu ċċekkjati, bl-użu ta' proċeduri bħall-ekokardjografija jew l-ECG qabel u wara t-trapjant (eż. fil-bidu wara 3 xhur u mbagħad wara 9 - 12-il xahar). Jekk jiżviluppaw anormalitajiet għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis fid-doża ta' Tacforius jew bidla fil-kura għal sustanza immunosoppressiva oħra. Tacrolimus jista' jtaqwal l-intervall QT u jista' jikkaguna *Torsades de pointes*. Għandu jkun hemm attenzjoni f' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal titwil ta' QT, inkluż pazjenti bi storja personali jew tal-familja ta' titwil ta' QT, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiarritmija u anormalitajiet fl-elettroliti. Għandu jkun hemm attenzjoni wkoll f' pazjenti dijanjostikati jew li jista' jkollhom Sindrome Kongenitali ta' QT Twil jew li kisbu titwil ta' QT jew pazjenti li jieħdu medicini oħrajn f' daqqa li huma magħrufa li jtaqwal l-intervall QT, jikkawżaw anormalitajiet fl-elettroliti jew li huma magħrufa li jżidu l-espożizzjoni għal tacrolimus (ara sezzjoni 4.5).

### Disturbi limfoproliferattivi u malinni

Pazjenti li qed jieħdu tacrolimus ġew irrappurtati li żviluppaw disturbi limfoproliferattiv marbutin mal-virus Epstein-Barr (EBV - *Epstein-Barr-Virus*) (ara sezzjoni 4.8). Taħlita ta' immunosoppressivi bħalma huma antikorpi antilimfoċitiċi (eż. basiliximab, daclizumab), mogħtija flimkien ikabbru r-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi marbutin mal-EBV. Pazjenti negattivi għall-antigen tal-Kapsida Virali (VCA - *Viral Capsid Antigen*) ta' EBV ġew irrappurtati li għandhom žieda fir-riskju li jiżviluppaw dawn id-disturbi limfoproliferattivi. Għaldaqstant, f' dan il-grupp ta' pazjenti, trid l-ewwel tkun aċċertata s-seroloġija EBV-VCA qabel ma tinbeda l-kura b' Tacforius. Matul il-kura huwa rakkomandat monitoraġġ b' attenzjoni bl-EBV-PCR. EBV-PCR pożittiva tista' ddum għal xhur shaħ u minnha nnifisha mhux indikattiva tal-marda limfoproliferattiva jew tal-limfoma.

Bħal fil-każ ta' komposti immunosoppressivi qawwijin oħrajn, mhux magħruf x' riskju jista' jkun hemm ta' kanċer sekondarju (ara sezzjoni 4.8).

Minhabba l-potenzjal tar-riskju ta' tibdil malinn fil-ġilda, bħal b' sustanzi immunosoppressivi oħra, l-espożizzjoni għax-xemx jew għad-dawl UV għandha tkun limitata billi jintlibsu hwejjeġ protettivi u tintuża krema ta' protezzjoni mix-xemx b' fattur protettiv għoli.

### Infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti kkurati b' immunosoppressanti, inkluż tacrolimus huma f' riskju akbar għal infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali) bħal infezzjoni b' CMV, vajrus BK assoċjat man-nefropatija u l-vajrus JC assoċjat mal-lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Il-Pazjenti huma wkoll f' riskju akbar ta' infezzjonijiet b' epatite virali (pereżempju, ir-riattivazzjoni tal-epatite B u C u infezzjoni de novo, kif ukoll l-epatite E, li jistgħu jsiru kroniċi). Dawn l-infezzjonijiet huma spiss relatati ma' tagħbija immunosoppressiva totali għolja u jistgħu jwasslu għal kondizzjonijiet serji jew fatali, inkluż rifjut tat-trapjant, li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjosji differenzjali f' pazjenti immunosoppressi b' funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi li qed tiddeterjora jew sintomi newroloġiċi. Il-prevenzjoni u l-ġestjoni għandhom ikunu konformi ma' gwida klinika xierqa.

## Sindrome ta' enċefalopatija riversibbli ta' wara (PRES - *Posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Saru rapporti li pazjenti ttrattati b'tacrolimus żviluppaw is-sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Jekk il-pazjenti li jieħdu tacrolimus jipprezentaw b'sintomi li jindikaw PRES bħal uġiġħ ta' ras, stat mentali mibdul, aċċessjonijiet u disturbi fil-vista, għandha ssir proċedura radjoloġika (eż. MRI). Jekk issir dijanjosi ta' PRES, huwa rakkomandat kontroll adegwat tal-pressjoni tad-demem u tal-aċċessjoni u waqfien minnufih ta' tacrolimus sistemiku. Ħafna pazjenti jirkupraw għal kollox wara li jittieħdu miżuri xierqa.

## Disturbi fl-għajnejn

Disturbi fl-għajnejn, li kultant iwasslu għal telf tal-vista, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tacrolimus. Xi każijiet irrappurtaw li dawn għaddew meta saret bidla għal immunosoppressjoni alternattiva. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirrapurtaw bidliet fl-akutezza tal-vista, bidliet fil-vista tal-kulur, vista mċajpra, jew difett fil-kamp viżiv, u f'tali każijiet, hija rakkomandata evalwazzjoni minnufih b'riferiment għal oftalmologu kif xieraq.

## Mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) (inklużi sindrome uremiku emolitiku (HUS, *haemolytic uraemic syndrome*) u purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*))

Id-dijanjosi ta' TMA, inklużi purpura tromboċitopenika trombotika (TTP) u sindrome uremiku emolitiku (HUS), li xi drabi twassal għal insuffiċjenza tal-kliewi jew riżultat fatali, għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom anemija emolitika, tromboċitopenija, għeja, manifestazzjoni newroloġika varjabbli, indeboliment renali, u deni. Jekk tiġi ddiagnostikata t-TMA, huwa meħtieġ trattament fil-pront, u għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' tacrolimus skont id-diskrezzjoni tat-tabib kuranti.

L-għoti fl-istess ħin ta' tacrolimus ma' inibitur tal-mira mammifera ta' rapamycin (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) (eż., sirolimus, everolimus) jista' jżid ir-riskju ta' mikroangjopatija trombotika (inklużi sindrome uremiku emolitiku u purpura tromboċitopenika trombotika).

## Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor

Każijiet ta' aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA - *pure red cell aplasia*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu kura b'tacrolimus. Il-pazjenti kollha kellhom fatturi ta' riskju għal PRCA bħal pereżempju infezzjoni bil-parvovirus B19, il-mard ieħor li jkollhom jew kienu qed jieħdu diversi mediċini oħra assoċjati ma' PRCA.

## Popolazzjonijiet speċjali

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti mhux Kawkasi kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju immunoloġiku elevat (eż. trapjant mill-ġdid, evidenza ta' *panel reactive antibodies*, PRA)

F'pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

## Eċċipjenti

- *Lactose*  
Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina
- *Ponceau 4R*  
Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

## 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

### Interazzjonijiet metabolici

Tacrolimus li hu disponibbli fis-sistema jiġi metabolizzat minn CYP3A4 tal-fwied. Hemm ukoll evidenza ta' metabolizmu gastrointestinali minn CYP3A4 fil-ħajt intestinali. L-użu flimkien ta' prodotti mediċinali flimkien ma' mediċini ta' hxejjex magħrufa li jinibixxu jew jinduċu l-CYP3A4 jistgħu jaffettwaw il-metabolizmu ta' tacrolimus u allura jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' tacrolimus fid-dem. Bl-istess mod, it-twaqqif ta' prodotti bħal dawn jew mediċina tal-hxejjex jistgħu jaffettwaw rata tal-metabolizmu ta' tacrolimus u b'hekk jaffettwaw il-livelli ta' tacrolimus fid-dem.

Studji farmakokinetiċi wrew li ż-żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-dem meta ngħata flimkien ma' inibituri CYP3A4 hi fil-biċċa l-kbira riżultat taż-żieda fil-bijodisponibilità orali ta' tacrolimus minhabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu gastrointestinali. L-effett fuq it-tneħħija epatika mhux daqshekk kbir.

Huwa irrakkomandat ferm li jkunu ċekkjati l-livelli ta' tacrolimus fid-dem mill-viċin taht is-superviżjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, kif ukoll li tiġi ċekkjata l-funzjoni tal-impjant, QT imtawwal (bl-ECG), il-funzjoni renali u effetti sekondarji oħra, inkluża n-newrotossicità, kull meta tacrolimus jintuża flimkien ma' sustanzi li jista' jkollhom il-potenzjal li jibdlu l-metabolizmu ta' CYP3A4, u biex jaġġustaw jew jinterrompu id-doża ta' tacrolimus sewwa ħalli tinżamm l-espożizzjoni ta' tacrolimus simili (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Bl-istess mod, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jużaw tacrolimus flimkien ma' diversi sustanzi li jaffettwaw CYP3A4 billi l-effetti fuq l-espożizzjoni ta' tacrolimus jista' jkun aktar ippronunzjat jew bil-kontra.

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus huma elenkati fit-tabella hawn taht. L-eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhumiex intenzjonati li jkunu inklussivi jew komprensivi u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tingħata flimkien ma' tacrolimus għandha tkun ikkonsultata għal informazzjoni relatata mar-rotta tal-metabolizmu, il-mogħdijiet ta' interazzjoni, ir-riskji potenzjali, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu fir-rigward tal-ġoti flimkien ta' mediċini differenti.

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ġoti flimkien
Il-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit	Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-dem sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) (ara sezzjoni 4.4).	Evita l-grapefruit jew il-meraq tal-grapefruit
Ciclosporin	Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-dem sħiħ. Jistgħu wkoll jinholqu effetti sinerġistiċi/addittivi nefrotossici.	L-użu ta' ciclosporin ma' tacrolimus fl-istess ħin għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).
Prodotti magħrufa li għandhom effetti nefrotossici jew newrotossici: aminoglycosides, inibituri ta' gyrase, vancomycin, sulfamethoxazole + trimethoprim, NSAIDs, ganciclovir, acyclovir,	Jistgħu jenfasizzaw l-effetti nefrotossici jew newrotossici ta' tacrolimus.	L-użu ta' tacrolimus fl-istess ħin ma' mediċini li huma magħrufa li għandhom effetti nefrotossici għandu jiġi evitat. Meta l-ġoti flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat, immonitorja l-funzjoni tal-kliwi u effetti sekondarji oħra

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
amphotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet		u aġġusta d-doża ta' tacrolimus jekk meħtieġ.
<p>Inibituri qawwija ta' CYP3A4: aġenti antifungali (eż. ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole) l-antibijotiċi makrolidi (eż. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin) inibituri ta' HIV protease (eż., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibituri ta' HCV protease (eż., telaprevir, boceprevir, u kombinazzjoni ta' ombitasvir ma' paritaprevir flimkien ma' ritonavir, meta użati ma' jew mingħajr dasabuvir), nefazodone, il-potenzjatur farmakokinetiku cobicistat, u l-inibituri ta' kinase idelalisib, ceritinib.</p> <p>Ġew osservati anke interazzjonijiet qawwija bl-antibijotiku-makrolidi erythromycin.</p>	<p>Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. nefrotossicità, newrotossicità, QT imtawwal) li jirrikjedu monitoraġġ mill-qrib (ara sezzjoni 4.4) Jistgħu jseħħu żidiet mgħaġġla u qawwija fil-livelli ta' tacrolimus, sa minn 1-3 ijiem wara l-għoti flimkien, minkejja t-tnaqqis immedjat tad-doża ta' tacrolimus. L-esponiment għal tacrolimus b'mod globali jista' jiżdied &gt; 5 darbiet. Meta jingħata flimkien ma' kombinazzjonijiet b'ritonavir, l-esponiment għal tacrolimus jista' jiżdied b'&gt; 50 darba. Kwazi kull pazjent ikun jeħtieġ tnaqqis fid-doża ta' tacrolimus u jista' jkun li tkun meħtieġa interruzzjoni temporanja ta' tacrolimus ukoll. L-effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm jista' jibqa' għal diversi jiem wara li jkun sar l-għoti flimkien.</p>	<p>Huwa rakkomandat li l-użu fl-istess ħin għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 ma jistax jiġi evitat, ikkunsidra taqbeż id-doża ta' tacrolimus dakinhar li jinbeda l-użu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4. Erga' ibda tacrolimus il-ġurnata ta' wara b'doża mnaqqsa abbażi tal-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm. Il-bidliet fid-doża ta' tacrolimus u/jew fil-frekwenza tad-dożaġġ għandhom isiru skont l-individwu u għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ abbażi tal-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus, li għandhom jiġu evalwati fil-bidu, għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul il-kura (sa minn wara l-ewwel ftit jiem) u kif ukoll għandhom jergġhu jiġu evalwati waqt u wara li jkun tlesta l-użu tal-inibitur ta' CYP3A4. Mat-tlestija, id-doża u l-frekwenza tad-dożaġġ xierqa ta' tacrolimus għandhom ikunu ggwidati mill-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal, u effetti sekondarji oħra mill-qrib.</p>
<p>Inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A4: aġenti antifungali (eż. fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibijotiċi makrolidi (eż. azithromycin), imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazol, ethinylestradiol, lansoprazole,</p>	<p>Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) (ara sezzjoni 4.4). Jista' jkun hemm żieda mgħaġġla fil-livell ta' tacrolimus.</p>	<p>Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ b'mod frekwenti, wara l-ewwel ftit jiem ta' meta jibda l-għoti flimkien. Naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2). Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal u effetti sekondarji oħra mill-qrib.</p>

Klassi jew Isem tal-Medicina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-medicina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
omeprazole, l-antivirali kontra HCV elbasvir/grazoprevir u glecaprevir/pibrentasvir, l-antivirali kontra CMV letermovir, u l-inibituri kontra tyrosine kinase nilotinib, crizotinib u imatinib u medicini tal-ħxejjex (Ċiniżi) li fihom estratti ta' <i>Schisandra sphenanthera</i>		
Dawn is-sustanzi li se nsemmu wrew <i>in vitro</i> li huma inibituri potenzjali tal-metaboliżmu ta' tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, midazolam, nilvadipine, norethisterone, quinidine, tamoxifen	Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) (ara sezzjoni 4.4).	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2). Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal u effetti sekondarji oħra mill-qrib.
Indutturi qawwija ta' CYP3A4: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotane jew St. John's Wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' riġezzjoni (ara sezzjoni 4.4). L-effett massimu fuq il-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm jista' jinkiseb 1-2 ġimgħat wara l-għoti flimkien. L-effett jista' jdum sa 1-2 ġimgħat wara li titlesta l-kura.	Huwa rakkomandat li l-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat. Jekk ma jistax jiġi evitat, il-pazjenti jistgħu jkun li jkunu jeħtieġu zieda fid-doża ta' tacrolimus. Il-bidliet fid-doża ta' tacrolimus għandhom isiru skont l-individwu u għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ abbażi tal-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus, li għandhom jiġu evalwati fil-bidu, għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul il-kura (sa minn wara l-ewwel ftit jiem) kif ukoll għandhom jerggħu jiġu evalwati waqt u wara li jkun tlesta l-użu tal-induttur ta' CYP3A4. Wara li jkun tlesta l-użu tal-induttur ta' CYP3A4, jista' jkun li d-doża ta' tacrolimus tkun teħtieġ tigi aġġustata b'mod gradwali. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Indutturi moderati ta' CYP3A4: metazolam, phenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirine, nevirapine Indutturi dgħajfa ta' CYP3A4: flucloxacillin	Jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' riġezzjoni (ara sezzjoni 4.4).	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u zid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2). Immonitorja

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
		l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Casporfungin	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jzid ir-riskju ta' riġezzjoni. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ma giex ikkonfermat.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u zid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2). Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Cannabidiol (inibitur tal-P-gp)	Kien hemm rapporti ta' livelli oghla ta' tacrolimus fid-demm waqt l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' cannabidiol. Dan jista' jkun minħabba l-inibizzjoni tal-P-glikoproteina intestinali, li twassal għal żieda fil-bijodisponibbiltà ta' tacrolimus.	Tacrolimus u cannabidiol għandhom jingħataw flimkien b'kawtela, b'monitoraġġ mill-qrib għal effetti sekondarji. Immonitorja l-konċentrazzjonijiet minimi ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u aġġusta d-doża ta' tacrolimus jekk ikun meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Prodotti magħrufa li għandhom affinità kbira mal-proteini tal-plażma, eż: NSAIDs, antikoagulanti orali, antidiabetiċi orali	Tacrolimus jingħaqquad estensivament mal-proteini tal-plażma. Għandhom jiġu kkunsidrati l-interazzjonijiet possibbli ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li għandhom affinità kbira mal-proteini tal-plażma.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).
Aġenti prokinetiċi: metoclopramide, cimetidine u magnesium-aluminium-hydroxide	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jzid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newtossicità, QT imtawwal).	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2). Immonitorja għall-funzjoni renali, għal QT imtawwal bl-ECG u għal effetti sekondarji oħra mill-qrib.
Dożaġġ ta' manteniment bil-kortikosteroidi	Jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u jzid ir-riskju ta' riġezzjoni (ara sezzjoni 4.4).	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u zid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2). Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Doża għolja ta' prednisolone jew methylprednisolone	Jista' jkollha impatt fuq il-livelli ta' tacrolimus fid-demm (żieda jew tnaqqis) meta tingħata flimkien ma' kura għal riġezzjoni akuta.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn.

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
Terapija antivirali b'azzjoni diretta (DAA – <i>direct-acting antiviral</i> )	Jista' jkollu impatt fuq il-farmakokinetika ta' tacrolimus minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija b'DAA, f'relazzjoni mat-tnehhija tal-virus tal-epatite. Jista' jkun hemm tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm. Madankollu, il-potenzjal ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 ta' xi DAAs jista' jikkontrobatti dak l-effett jew iwassal għal livelli oghla ta' tacrolimus fid-demm.	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demm shiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn biex taċċerta l-effikaċja klinika u s-sigurtà kontinwa.

L-għoti fl-istess ħin ta' tacrolimus ma' inibitur tal-mira mammifera ta' rapamycin (mTOR) (eż., sirolimus, everolimus) jista' jżid ir-riskju ta' mikroangjopatiya trombotika (inklużi sindrome uremiku emolitiku u purpura tromboċitopenika trombotika) (ara sezzjoni 4.4).

Peress li t-trattament b'tacrolimus jista' jkun assoċjat ma' iperkalemija, jew jista' jżid iperkalemija li tkun hemm minn qabel, għandhom jiġu evitati t-tehid ta' ammont kbir ta' potassju, jew dijuretici li jippreservaw il-potassju (eż. amiloride, triamterene, jew spironolactone) (ara sezzjoni 4.4). Għandu jkun hemm kawtela meta tacrolimus jingħata flimkien ma' sustanzi oħra li jżidu l-potassju fis-serum, bħal trimethoprim u cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), peress li trimethoprim huwa magħruf li jaġixxi bħala dijuretiku li jippreserva l-potassju bħal amiloride. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum.

#### L-effett ta' tacrolimus fuq il-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali oħra

Tacrolimus hu inibitur magħruf ta' CYP3A4; għaldaqstant l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A4 jista' jaffettwa l-metaboliżmu ta' dawn il-prodotti mediċinali. Il-*half life* ta' ciclosporin titwal meta flimkien miegħu jingħata tacrolimus. Barra dan jistgħu jseħħu wkoll effetti sinergistiċi/addittivi nefrotossiċi. Għal dawn ir-raġunijiet mhux rakkomandat li ciclosporin u tacrolimus jingħataw flimkien, u wiehed għandu joqgħod attent meta tacrolimus jingħata lill-pazjenti li qabel ikunu ħadu ciclosporin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Tacrolimus intwera li jżid il-livelli ta' phenytoin fid-demm.

Billi tacrolimus jista' jnaqqas it-tnehhija ta' kontraċettivi bbażati fuq steroidi u jwassal għal espożizzjoni għall-ormoni akbar, għandha tingħata attenzjoni speċjali meta wiehed jiġi biex jieħu deċiżjonijiet dwar kontraċettivi.

Hemm għarfien limitat dwar interazzjonijiet bejn tacrolimus u statins. *Data* klinika, tissuggerixxi li l-farmakokinetika ta' statins ġeneralment ma tinbidilx bl-għoti fl-istess waqt ta' tacrolimus.

*Data* mill-annimali turi li tacrolimus jista' potenzjalment inaqqas din it-tnehhija u jżid il-*half life* ta' pentobarbital u antipyrine.

Mycophenolic acid. Wiehed għandu joqgħod attent meta jaqleb it-terapija kombinata minn ciclosporin, li jinterferixxi maċ-ċirkolazzjoni enterepatika ta' mycophenolic acid, għal tacrolimus, li huwa nieqes minn dan l-effett, għax dan jista' jirriżulta f'bidliet fl-esponiment għal mycophenolic acid. Sustanzi attivi li jinterferixxu maċ-ċiklu enterepatiku ta' mycophenolic acid għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-livell ta' mycophenolic acid fil-plażma u l-effikaċja tiegħu. Il-monitoraġġ terapewtiku tal-mediċina ta' mycophenolic acid jista' jkun xieraq meta taqleb minn ciclosporin għal tacrolimus jew bil-maqlub.

L-immunosoppressanti jistgħu jaffettwaw ir-rispons għall-vaċċinazzjoni u għalhekk it-tilqim matul il-kura b'tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. Tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.6 Fertilità, tqala u tredidigh**

## Tqala

*Data* mill-bniedem turi li tacrolimus jaqsam il-placenta. *Data* limitata minn riċevituri ta' trapjanti ta' organi ma turi l-ebda evidenza ta' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi fuq it-tqala u fuq ir-riżultat tat-tqala bil-kura ta' tacrolimus meta mqabbel ma' prodotti mediċinali immunosoppressivi oħra. Madankollu, kienu rrapportati każijiet ta' abort spontanju. Sa llum, m'hemmx disponibbli l-ebda *data* epidemjologiku rilevanti oħra.

Il-kura b'tacrolimus tista' titqies fin-nisa tqal, meta ma jkunx hemm alternattiva oħra sikura u meta l-benefiċċji maħsuba jiġġustifikaw il-potenzjal ta' riskju għall-fetu. F'każ ta' espożizzjoni *in utero*, monitoraġġ tat-tarbija tat-twelid għal reazzjonijiet avversi potenzjali ta' tacrolimus huwa rakkomandat (speċjalment effetti fuq il-kliewi). Hemm ir-riskju ta' twelid qabel iż-żmien (< 37 ġimgha)(inċidenza ta' 66 minn 123 twelid, jiġifieri 53.7%; iżda *data* wriet li l-maġġoranza tat-trabi tat-twelid kellhom piż normali għaž-żmien ta' ġestazzjoni) kif ukoll li t-tarbija tat-twelid ikollha l-iperkalimja, (inċidenza ta' 8 minn 111-il tarbija mwielda, jiġifieri 7.2%) li madankollu tinnormalizza ruhha spontanjament. Fil-firien u l-fniek, tacrolimus ikkawża tossiċità fl-embrijuni u l-feti b'dożi li wrew tossiċità materna (ara sezzjoni 5.3).

## Treddiġh

*Data* mill-bniedem turi li tacrolimus hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Billi ma jistgħux jiġu esklużi effetti ħżiena fuq it-tarbija tat-twelid, in-nisa m'għandhomx ireddgħu meta jkunu qed jieħdu Tacforius.

## Fertilità

Fil-firien irġiel, deher li kien hemm tnaqqis fl-għadd u l-moviment tal-isperma b'tacrolimus, b'effett negattiv fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Tacrolimus jista' jikkaguna diffikultajiet newroloġiċi u fil-vista. Dawn l-effetti jistgħu jikbru jekk tacrolimus jingħata mal-alkoħol

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' tacrolimus fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Bosta drabi diffiċli tistabbilixxi l-profil tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' sustanzi immunosoppressivi minhabba l-marda sottostanti u d-diversi prodotti mediċinali użati flimkien.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni (>10 % tal-pazjenti) huma roġhda, indeboliment renali, kondizzjonijiet iperglicemiċi, dijabete mellitus, iperkalimja, infezzjonijiet, pressjoni għolja u nuqqas ta' rقاد.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

#### Infezzjonijiet u infestazzjonijiet



Kif inhu magħruf li jiġri b'sustanzi immunosoppressivi qawwija oħra, il-pazjenti li jieħdu tacrolimus ġeneralment ikunu f'riskju akbar li jieħdu infezzjonijiet (virali, batteriċi, fungali, protozoali). Jista' jkun li l-infezzjonijiet li jkunu diġà hemm isiru aktar gravi. Jistgħu jitfaċċaw kemm infezzjonijiet ġeneralizzati kif ukoll lokalizzati.

Każijiet ta' infezzjoni b'CMV, nefropatija assoċjata mal-virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML - *progressive multifocal leukoencephalopathy*) assoċjata mal-virus JC, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'immunosoppressanti, inkluż tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicina bil-mod.

#### Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Pazjenti li qed jieħdu terapija immunosoppressiva għandhom riskju akbar li jiżviluppaw tkabbir malinn. Marbuta mal-kura b'tacrolimus ġew rappurtati neoplażmi beninni kif ukoll malinni li jinkludu disturbu limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV kif ukoll tkabbir malinn fil-ġilda.

#### Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

komuni: anemija, tromboċitopenija, lewkopenija, analiżi anormali taċ-ċelluli ħomor tad-demem, lewkoċitozi

mhux komuni: koagulopatiji, panċitopenija, newtopenija, analiżi tal-koagulazzjoni u tad-dmija anormali, mikroangjopatija trombotika

rari: purpura tromboċitopenika trombotika, ipoprotrombinemija

mhux magħruf: aplasija pura taċ-ċelluli ħomor, agranuloċitosi, anemija emolitika, newtopenija bid-deni

#### Disturbi fis-sistema immuni

F'pazjenti li jieħdu tacrolimus deħru reazzjonijiet allergiċi u anafilaktoġdi (ara sezzjoni 4.4).

#### Disturbi fis-sistema endokrinarja

rari: irsutizmu

#### Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

komuni ħafna: dijabete mellitus, kondizzjonijiet iperglicemiċi, iperkalimja

komuni: aċidożi metabolika, anormalitajiet fl-elettroliti oħra, iponatremija, fluwidu żejjed, iperuricemija, ipomanjesimja, ipokalimja, ipokalcemija, nuqqas ta' aptit, iperkolesterolemija, iperlipidemija, ipertrigliceridemija, ipofosfatemija

mhux komuni: deidratazzjoni, ipoglicemija, ipoprotinemija, iperfosfatemija

#### Disturbi psikjatriċi

komuni ħafna: insomnija (nuqqas ta' rqađ)

komuni: konfużjoni u diżorjentament, depressjoni, sintomi ta' ansjetà, alluċinazzjonijiet, disturbu mentali, burdata depressa, disturbu u taqlib fil-burdata, ħmar il-lejl

mhux komuni: disturbu psikotiċi

#### Disturbi fis-sistema nervuża

komuni ħafna: uġiġħ ta' ras, roġħda

komuni: disturbu fis-sistema nervuża, aċċessjonijiet, disturbu fl-istat ta' koxxjenza, newropatiji periferali, sturdamenti, parestesiji u disestesiji, indeboliment fil-kitba

mhux komuni: enċefalopatija, emorraġiji fis-sistema nervuża ċentrali u aċċidenti ċerebrovaskulari, koma, anormalitajiet fil-lingwa u d-diskors, paralizi u pareži, amneżija

rari: ipertonija

rari ħafna: majastenja

mhux magħruf: sindrome ta' enċefalopatija riversibbli ta' wara (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

#### Disturbi fl-għajnejn

komuni: disturbu fl-għajnejn, viżjoni mċajpra, fotofobija

mhux komuni: katarretti  
rari: ġhama  
mhux magħruf: newropatija ottika

#### Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

komuni: żarżir fil-widnejn  
mhux komuni: ipoakusis  
rari: turxien newrosensorju  
rari hafna: indeboliment fis-smiġħ

#### Disturbi fil-qalb

komuni: disturbi iskemiċi fl-arterji koronarji, takikardija  
mhux komuni: insuffiċjenza tal-qalb, aritmiji ventrikolari u waqfien kardijaku, aritmiji supraventrikolari, kardjomijopati, ipertrofija ventrikolari, palpitazzjonijiet  
rari: effużjoni perikardjali  
rari hafna: *Torsades de pointes*

#### Disturbi vaskulari

komuni hafna: pressjoni għolja  
komuni: avvenimenti trombemboliċi u iskemiċi, disturbi vaskulari ipotensivi, emorragija, disturbi vaskulari fil-periferi  
mhux komuni: trombozi fil-vini tal-fond fir-riġel, xokk, infart

#### Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

komuni: disturbi parenkimali pulmonari, qtugħ ta' nifs, effużjoni fil-plewra, sogħla, faringite, kongestjoni tal-immieher u infjammazzjonijiet  
mhux komuni: insuffiċjenza respiratorja, disturbi fil-kanal tan-nifs, azzma  
rari: sindrome ta' għeja respiratorja akuta

#### Disturbi gastro-intestinali

komuni hafna: dijarea, dardir  
komuni: sintomi u sinjali gastro-intestinali, rimettar, uġiġħ gastro-intestinali u addominali, kondizzjonijiet gastro-intestinali infjammatorji, emorragiji gastro-intestinali, ulċerazzjoni u perforazzjoni gastro-intestinali, axxite, stomatite u ulċerazzjoni, stitikezza, sintomi u sinjali dispeptiċi, uġiġħ ta' gass fl-istonku, nefha u tkabbir, purgar mahlul  
mhux komuni: pankreatite akuta u kronika, ileus paralitiku, marda ta' rifluss gastroesofagali, indeboliment fl-iżvojtur gastriku  
rari: psewdoċista pankreatika, subileus

#### Disturbi fil-fwied u fil-marrara

komuni: disturbi fil-kanal tal-marrara, ħsara epatoċellulari u epatite, kolestasi u suffejra  
rari: marda veno-okklużiva tal-fwied, trombozi tal-arterja epatika  
rari hafna: insuffiċjenza epatika

#### Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

komuni: raxx, ħakk, alopeċja, akne, żieda fl-għaraq  
mhux komuni: dermatite, fotosensittività  
rari: nekrolisi tossika tal-ġilda (sindrome ta' Lyell)  
rari hafna: sindrome Stevens Johnson

#### Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

komuni: artralġja, uġiġħ fid-dahar, spażmi muskolari, uġiġħ f'estremità  
mhux komuni: disturbi fil-ġogi  
rari: mobilità mnaqqsa

#### Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

komuni hafna: indeboliment renali  
komuni: insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta, nefropatija tossika, nekrosi tubulari tal-kliewi, anormalitajiet urinarji, oligurja, sintomi tal-bużżieqa u tal-kanal tal-awrina  
mhux komuni: sindrome uremika emolitika, anurja  
rari hafna: nefropatija, ċistite emorraġika

#### Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

mhux komuni: uġiġh mestrwali u fsada mill-utru

#### Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

komuni: disturbi tad-deni, uġiġh u skonfort, kondizzjonijiet asteniċi, edima, bidla fil-perċessjoni tat-temperatura tal-ġisem  
mhux komuni: mard bħal tal-influenza, thossok nervuż, thossok anormali, insuffiċjenza ta' diversi organi, sensazzjoni ta' pressjoni fuq is-sider, intolleranza għat-temperatura  
rari: waqgħa, ulċera, tagħfis fis-sider, għatx  
rari hafna: tessut xaħmi miżjud

#### Investigazzjonijiet

komuni hafna: testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali  
komuni: żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil-piż  
mhux komuni: żieda fl-amylase, investigazzjonijiet tal-ECG anormali, investigazzjonijiet tar-rata tal-qalb u tal-polz anormali, tnaqqis fil-piż, żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demmm  
rari hafna: ekokardjogramm anormali, QT tal-elettrokardjogramm imtawwal

#### Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura

komuni: disfunzjoni tat-trapjant primarju

Ġew osservati żbalji fil-medikazzjoni, inkluż tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taħt superviżjoni ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus b'rilaxx immedjat jew b'rilaxx bil-mod. Numru ta' każijiet assoċjati ta' rifjut ta' trapjanti kien irrappurtat (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-uġiġh fl-estrematijiet ġie deskritt f'numru ta' rapporti ta' każijiet ippubblikati bħala parti mis-Sindrome ta' Uġiġh Ikkagunat minn Inibitur ta' Calcineurin (CIPS - *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*). Dan normalment jinħass ruħu bħala wġiġh bilaterali u simmetriku, sever u axxendenti fl-estrematijiet t'isfel u jista' jkun assoċjat ma' livelli supra-terapewtiċi ta' tacrolimus. Is-sindrome jista' jirrispondi għal tnaqqis fid-doża ta' tacrolimus. F'xi każijiet, kien neċessarju li t-trattament jinqaleb għal immunosoppressjoni alternattiva.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma tantx hemm esperjenza ta' doża eċċessiva. Kien hemm rapporti ta' bosta każi ta' doża eċċessiva aċċidentali b'tacrolimus; is-sintomi kienu jinkludu roġħda, uġiġh ta' ras, dardir u rimettar, infezzjonijiet, urtikarja, letargija u żiediet fil-urea nitrogen tad-demmm, fil-kreatinina fis-serum u fil-livelli ta' alanine aminotransferase.

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal terapija ta' tacrolimus. Jekk ikun hemm każ ta' doża eċċessiva, għandha tingħata kura simptomatika u jittieħdu passi ġenerali biex jgħinu.

Huwa antiċipat li tacrolimus ma jkunx dijallizzabbli bbażat fuq il-piż molekulari għoli tiegħu, is-solubilità likwida fqira u r-rabta estensiva mal-eritroċiti u l-proteini fil-plasma. F'xi każi iżolati ta' pazjenti li kellhom livelli għoljin hafna fil-plażma, l-emofiltrazzjoni jew id-dijafiltrażżjoni kienu effettivi biex inaqqsu l-konċentrazzjonijiet tossiċi. F'każi ta' intossikazzjoni orali, hasil gastriku u/jew l-użu ta' assorbenti (bħal ma hu l-faħam attiv) jistgħu jgħinu, jekk jintużaw fit wara li jkun ittiehed.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fil-livell molekulari, l-effetti ta' tacrolimus jidhru li jibdeu billi jingħaqad ma' proteina ċitosolika (FKBP12) li hi responsabbli għall-akkumulazzjoni intraċellulari tal-kompost. Il-kumplex FKBP12-tacrolimus speċifikament u kompetittivament jingħaqad ma' u jinibixxi calcineurin, li jwassal għall-inibizzjoni tal-mogħdijiet tat-transduzzjoni tas-sinjal taċ-ċellula T li huma dipendenti fuq il-calcium, u b'dan il-mod jipprevjoni t-transkrizzjoni ta' sett ta' ġene ta' ċitokini diskreti.

Tacrolimus hu sustanza immunosoppressiva qawwija hafna u wera attività f'esperimenti kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

B'mod partikolari tacrolimus jinibixxi il-formazzjoni ta' limfoċiti ċitotossiċi, li fil-biċċa l-kbira huma responsabbli għar-rifjut tat-trapjant. Tacrolimus jissopprimi l-attivazzjoni taċ-ċellula T u l-proliferażżjoni taċ-ċellula B li hi dipendenti fuq iċ-ċellula T-helper, kif ukoll il-formazzjoni ta' limfokini (bħall-interlewkini 2, 3, u l- $\gamma$ -interferon) u l-espressjoni tar-reċettur tal-interlewkin 2.

Riżultati minn provi kliniċi li saru b'tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod darba kuljum

#### Trapjant tal-fwied

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod u tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat, meta ngħataw flimkien ma' kortikosteroidi, tqabblu f'471 riċevitur *de novo* ta' trapjant tal-fwied. Ir-rata ta' rifjut akut ikkonfermat b'bijopsija fl-ewwel 24 ġimgħa wara t-trapjant kienet ta' 32.6% fil-grupp ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod (N = 237) u 29.3% fil-grupp ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat (N = 234). Id-differenza fit-trattament (tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod - tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat) kienet 3.3% (intervall ta' fiduċja ta' 95% [-5.7%, 12.3%]). Wara 12-il xahar mit-trapjant, 89.2% tal-pazjenti li ħadu tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod u 90.8% tal-pazjenti li ħadu tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat għexu; fil-fergħa ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod 25 pazjent mietu (14 nisa, 11 irġiel) u fil-fergħa ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat 24 pazjent mietu (5 nisa, 19 irġiel). Wara 12-il xahar mit-trapjant, kien hemm sopravivenza tat-trapjant ta' 85.3% għal tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod u 85.6% għal tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat.

#### Trapjant tal-kliewi

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod u tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat, meta ngħataw flimkien ma' mycophenolate mofetil (MMF) u kortikosteroidi, tqabblu f'667 riċevitur *de novo* ta' trapjant tal-kliewi. Ir-rata ta' rifjut akut ikkonfermat b'bijopsija fl-ewwel 24 ġimgħa wara t-trapjant kienet ta' 18.6% fil-grupp ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod (N = 331) u 14.9% fil-grupp ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat (N = 336). Id-differenza fit-trattament (tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod - tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat) kienet 3.8% (intervall ta' fiduċja ta' 95% [-2.1%, 9.6%]). Wara 12-il xahar mit-trapjant, 96.9% tal-pazjenti li ħadu tacrolimus kapsuli li jerħu l-

medicína bil-mod u 97.5% tal-pazjenti li ħadu tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat għexu; fil-grupp ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod 10 pazjenti mietu (3 nisa, 7 irġiel) u fil-grupp ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat 8 pazjenti mietu (3 nisa, 5 irġiel). Wara 12-il xahar mit-trapjant, kien hemm sopravivenza tat-trapjant ta' 91.5% għal tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod u 92.8% għal tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat, ciclosporin u tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod, meta nġhataw flimkien ma' induzzjoni tal-antikorp basiliximab, MMF u kortikosteroidi, tqabblu f'638 riċevitur *de novo* ta' trapjant tal-kliewi. L-inċidenza ta' nuqqas ta' effikaċja wara 12-il xahar (definit b'ħala mewt, telf tat-trapjant, rifjut akut ikkonfermat b'bijopsija jew ma ġiex segwit) kienet 14.0% fil-fergħa ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod (N = 214), 15.1% fil-fergħa ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat (N = 212) u 17.0% fil-grupp ta' ciclosporin (N = 212). Id-differenza fil-kura (tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod-Ciclosporin) kienet -3.0% (95.2% intervall ta' fiduċja [-9.9%, 4.0%]) għal tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod vs ciclosporin u -1.9% (Tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat-ciclosporin) (intervall ta' fiduċja ta' 95.2% [-8.9%, 5.2%]) għal tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat vs. ciclosporin. Wara 12-il xahar mit-trapjant, 98.6% tal-pazjenti li ħadu tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod, 95.7% tal-pazjenti li ħadu tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat u 97.6% tal-pazjenti li ħadu ciclosporin għexu; fil-fergħa ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod 3 pazjenti mietu (kollha rġiel), fil-fergħa ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat 10 pazjenti mietu (3 nisa, 7 irġiel) u fil-fergħa ta' ciclosporin 6 pazjenti mietu (3 nisa, 3 irġiel). Ma' 12-il xahar mit-trapjant, kien hemm sopravivenza tat-trapjant ta' 96.7% għal tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína bil-mod, 92.9% għal tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat u 95.7% għal ciclosporin.

#### Effikaċja klinika u sigurtà ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat bid fi trapjanti ta' organi primarji

Fi studji prospettivi, tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat orali kien investigat b'ħala immunosoppressant primarju f'bejn wieħed u ieħor 175 pazjent wara trapjant tal-pulmun, f'475 pazjent wara trapjant tal-frixa u f'630 pazjent wara trapjant intestinali. B'mod globali, il-profil tas-sigurtà ta' tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat orali f'dawn l-istudji ppublikati deher li kien simili għal dak li kien rappurtat fl-istudji l-kbar, fejn tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat intuża b'ħala kura primarja fi trapjanti tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-akbar studji f'kull indikazzjoni huma miġbura fil-qosor hawn taħt.

#### Trapjant tal-pulmun

L-analiżi interim ta' studju reċenti minn diversi ċentri li wżaw tacrolimus kapsuli li jerġu l-medicína b'mod immedjat orali kien dwar 110 pazjenti li kienu randomised 1:1 biex jingħataw tacrolimus jew ciclosporin. Tacrolimus inbeda b'ħala infużjoni kontinwa fil-vini b'doża ta' 0.01 sa 0.03 mg/kg/jum u tacrolimus orali nġhata b'doża ta' 0.05 sa 0.3 mg/kg/jum. Fl-ewwel sena wara t-trapjant kienu rrappurtati inqas każi ta' episodji fejn kien hemm rifjut akut għal tacrolimus kontra pazjenti li ħadu ciclosporin (11.5% kontra 22.6%) u inqas inċidenza ta' rifjut kroniku u tas-sindrome bronkolite oblitterans (2.86% kontra 8.57%). Ir-rata ta' sopravivenza ta' sena ta' pazjent kienet ta' 80.8% fil-grupp ta' tacrolimus u 83% fil-grupp li ħadu ciclosporin.

Studju randomised ieħor kien jinkludi 66 pazjent li ħadu tacrolimus kontra 67 pazjent li ħadu ciclosporin. Tacrolimus inbeda b'ħala infużjoni kontinwa ġol-vini b'doża ta' 0.025 mg/kg/jum u tacrolimus orali inġhata b'doża ta' 0.15 mg/kg/jum b'aġġustamenti wara fid-doża biex jintlaħqu l-livelli minimi ta' 10 sa 20 ng/ml. F'sena kien hemm 83% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus u 71% fil-grupp li ħadu ciclosporin, fit-tieni sena kien hemm rispettivament 76% u 66% li għexu. Episodji ta' rifjut akut għal kull 100 jum ta' pazjent kienu numerikament inqas f'dawk li ħadu tacrolimus (0.85 episodju) milli daww tal-grupp li ħadu ciclosporin (1.09 episodji). Bronkjolite oblitterativa żviluppat f'21.7% tal-pazjenti tal-grupp li ħadu tacrolimus meta mqabbla mat-38.0% tal-pazjenti li kienu fil-grupp ta' ciclosporin (p = 0.025). Sinifikattiv il-fatt li kien hemm aktar pazjenti li

ħadu ciclosporin (n = 13) li kellhom jaqilbu għal tacrolimus milli pazjenti fuq tacrolimus li kellhom jaqilbu għal ciclosporin (n = 2) (p = 0.02) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

Fi studju ieħor b'zewġ ċentri, 26 pazjent kienu randomised biex jieħdu tacrolimus kontra 24 pazjent għall-grupp ta' ciclosporin. Tacrolimus inbeda bhala infużjoni kontinwa fil-vini b'doża ta' 0.05 mg/kg/jum u tacrolimus orali ingħata b'doża ta' 0.1 sa 0.3 mg/kg/jum b'agġustamenti wara fid-doża biex jilħqu l-livelli minimi ta' 12 sa 15 ng/ml. F'sena kien hemm 73.1% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus kontra 79.2% fil-grupp li ħadu ciclosporin. Ħelsien minn rifjut akut kien ikbar fil-grupp li ħadu tacrolimus wara sitt xhur (57.7% kontra 45.8%) u wara sena wara trapjant tal-pulmun (50% kontra 33.3%).

It-tliet studji urew rati simili ta' pazjenti li għexu. L-inċidenzi ta' rifjut akut kienet numerikament inqas fit-tliet studji kollha wara l-kura ta' tacrolimus u f'wieħed mill-istudji kienet irrappurtata inċidenza sinifikament aktar baxxa tas-sindrome bronkolite obliterans bl-użu ta' tacrolimus.

### Trapjant tal-frixa

Studju b'diversi ċentri bl-użu ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat orali inkluda 205 pazjenti li għamlu f'daqqa trapjant tal-frixa u l-kliewi li kienu randomised għal tacrolimus (n = 103 pazjenti) jew għal ciclosporin (n = 102). Id-doża orali fil-bidu skont il-protokol ta' tacrolimus kienet ta' 0.2 mg/kg/jum b'agġustamenti wara fid-doża biex ilaħhqu l-mira tal-livelli minimi ta' 8 sa 15 ng/ml sal-ħames jum u 5 sa 10 ng/ml wara s-sitt xahar. Kienu ħafna aktar dawk li għexu wara sena mit-trapjant tal-frixa, u ħadu tacrolimus: 91.3% kontra 74.5% b'ciclosporin (p < 0.0005), filwaqt li dawk li għexu wara trapjant tal-kliewi kien simili fiż-żewġ gruppi. B'kollox 34 pazjent qalbu l-kura minn ciclosporin għal tacrolimus, filwaqt li kienu sitta biss il-pazjenti b'tacrolimus li kellhom bżonn kura alternattiva.

### Trapjant intestinali

Esperjenza klinika ppubblikata minn ċentru wieħed dwar l-użu ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat orali bhala l-ewwel kura wara trapjant intestinali wriet li r-rata attwarja ta' dawk li għexu kienet ta' 155 pazjent (65 l-intestini biss, 75 il-fwied u l-intestini, u 25 multivixxerali), f'dawk li ħadu tacrolimus u prednisone kienet ta' 75% wara sena, 54% wara 5 snin, u 42% wara 10 snin. Fl-ewwel snin, id-doża orali ta' tacrolimus nbdiat b'0.3 mg/kg/jum. Ir-riżultati baqgħu jittjiebu hekk kif żdiedet l-esperjenza matul medda ta' 11-il sena. Kien hemm varjetà ta' innovazzjonijiet, bhalmha hi t-teknika li tinduna kmieni bl-infezzjonijiet Epstein-Barr (EBV) u CMV, żieda fil-mudullun tal-għadam, iż-żieda fl-użu tal-antagonist ta' interleukin-2 daclizumab fl-istess waqt, dozi aktar baxxi fil-bidu ta' tacrolimus biex jintlaħqu l-livelli minimi ta' 10 sa 15 ng/ml, u aktar reċenti l-irradjazzjoni tal-allograft li nħass li għenu biex ikun hemm riżultati aħjar f'din indikazzjoni aktar ma jgħaddi ż-żmien.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Fil-bniedem, tacrolimus deher li jista' jiġi assorbit mill-kanal gastrointestinali. Tacrolimus li hawn generalment jiġi assorbit malajr. Tacforius hija formulazzjoni ta' tacrolimus li terħi l-mediċina bil-mod bir-riżultat ta' profil ta' assorbiment orali estiż b'ħin medju sa konċentrazzjoni massima fid-dem (C<sub>max</sub>) ta' bejn wieħed u ieħor sagħtejn (t<sub>max</sub>).

L-assorbiment ivarja u l-medja tal-bijodisponibilità orali ta' tacrolimus (formulazzjoni ta' kapsuli li jerħu l-mediċina b'mod immedjat) qieghda fil-medda ta' 20% - 25% (il-medda individwali f'pazjenti adulti hija 6% - 43%). Il-bijodisponibilità orali ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod tnaqqset meta ngħata wara ikla. Kemm ir-rata kif ukoll il-kwantità ta' assorbiment ta' tacrolimus kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod tnaqqsu meta ngħata mal-ikel.

Il-fluss tal-bili ma jinfluwenzax l-assorbiment ta' tacrolimus u għaldaqstant il-kura b'Tacforius tista' tinbeda oralment.

Hemm korrelazzjoni qawwija bejn l-AUC u l-livelli minimi tad-demmi shih fi stat fess ghal tacrolimus kapsuli li jerhu l-medicina bil-mod. Ghaldaqstant il-monitoragg tal-livelli minimi tad-demmi shih ghandu jaghti stima tajba tal-espozizzjoni sistemika.

### Distribuzzjoni

Fil-bniedem id-dispozizzjoni ta' tacrolimus wara l-infuzjoni gol-vini tista' titqies li ghandha zewg stadji.

Fi-cirkolazzjoni sistemika, tacrolimus jinghaqad mal-eritrociti li jirrizulta fi proporzjon ta' distribuzzjoni ta' bejn wiehed u iehor 20:1 tal-koncentrazzjonijiet tad-demmi shih/tal-plazma. Fil-plazma, tacrolimus jinghaqad hafna (> 98.8%) mal-proteini tal-plazma, l-aktar mal-albumin tas-serum u l- $\alpha$  - 1-acid glycoprotein.

Tacrolimus jigi distribwit b'mod estensiv mal-gisem. Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess mibni fuq il-koncentrazzjonijiet fil-plazma huwa bejn wiehed u iehor ta' 1300 l (individwi f'sahhithom). Data li tikkorrispondi bbazata fuq id-demmi shih kellha medja ta' 47.6 l.

### Metabolizmu

Tacrolimus jigi metabolizzat hafna fil-fwied, primarjament mic-citokromju P450-3A4 (CYP3A4) u c-citokromju P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus jigi wkoll metabolizzat b'mod konsiderevoli fil-hajt intestinali. Hemm bosta metaboliti identifikati. Wiehed minn dawn biss deher *in vitro* li ghandu attivita' immunosoppressiva simili ghal dik ta' tacrolimus. Il-metaboliti l-ohra ghandhom biss attivita' dgħajfa jew l-ebda attivita' immunosoppressiva. Fi-cirkolazzjoni sistemika hemm wiehed biss mill-metaboliti inattivi, b'koncentrazzjoni baxxa. Ghaldaqstant, il-metaboliti ma jikkontribwixxux għall-attivita' farmakologika ta' tacrolimus.

### Eliminazzjoni

Tacrolimus hu sustanza li titneħha bil-mod. F'individwi b'sahhithom, il-medja tat-tneħhija totali mill-gisem ikkalkulata mill-koncentrazzjonijiet tad-demmi shih kienet ta' 2.25 l/siegħa. Fi trapjanti tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb f'pazjenti adulti kienu osservati rispettivament il-valuri ta' 4.1 l/siegħa, 6.7 l/siegħa u 3.9 l/siegħa. Fatturi bhal livelli baxxi ta' haematocrit u ta' proteini, li jirrizultaw f'zieda ta' frazzjoni ta' tacrolimus mhux marbut, jew zieda fil-metabolizmu kkaġunata mill-kortikosteroidi, jitqiesu li huma responsabbli għar-rati ta' tneħhija ogħla li kienu osservati wara t-trapjant.

Il-half life ta' tacrolimus hi twila u varjabbli. F'individwi f'sahhithom, il-medja tal-half life fid-demmi shih hi bejn wiehed u iehor ta' 43 siegħa.

Wara li tacrolimus ittikkettjat b'<sup>14</sup>C inghata gol-vini u mill-halq, il-parti l-kbira tar-radjuattivita' tneħhiet mal-purgar. Bejn wiehed u iehor 2% tar-radjuattivita' tneħhiet mal-awrina. Inqas minn 1% ta' tacrolimus mhux mibdul deher fl-awrina u fl-ippurgar, li jindika li tacrolimus hu kważi kompletament metabolizzat qabel ma jkun eliminat: il-bili huma l-mod ewlieni kif jitneħha.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Kienu l-kliewi u l-frixa l-organi primarji li ntluqtu fl-istudji dwar l-effett tossiku li saru fuq il-firien u l-babuni. Tacrolimus holoq effetti tossici fis-sistema nervuza u fl-għajnejn tal-firien. Effetti kardjotossici riversibbli deheru fil-fniek wara li ngħataw tacrolimus gol-vini.

Meta tacrolimus jinghata gol-vina bhala infuzjoni/injezzjoni bolus rapida b'doza ta 0.1 sa 1.0 mg/kg, titwil tal-QTc kien osservat f'xi speci ta' annimali. L-ogħla koncentrazzjonijiet fid-demmi miksuba b'dawn id-dozi kienu ogħla minn 150 ng/ml li hija aktar minn 6 darbiet ogħla mill-medja tal-koncentrazzjonijiet massimi osservati b'tacrolimus kapsuli li jerhu l-medicina bil-mod fit-trapjant kliniku.

Tossicita' embrijofetali giet osservata fil-firien u fil-fniek u kienet limitata ghal dozi li kkaġunaw tossicita' sinifikanti f'annimali materni. Fil-firien, il-funzjoni riproduttiva inkluz it-twelid intlaqtet b'dozi tossici u l-wild wera nuqqas fil-piz fit-twelid, vijabilita' u tkabbir.

Fil-firien irġiel deher ukoll li kien hemm tnaqqis fl-għadd u l-moviment tal-isperma, b'effett negattiv fuq il-fertilità.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### X'fiha l-kapsula

Ethylcellulose  
Hypromellose 2910  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate.

#### Il-qoxra tal-kapsula

*Tacforius 0.5 mg / 1 mg / 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-medicina bil-mod*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)  
Titanium dioxide (E171)  
Gelatin

*Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-medicina bil-mod*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide iswed (E172)  
Ponceau 4R (E124)  
Gelatin

#### Linka stampata

Shellac  
Propylene glycol  
Iron oxide iswed (E172)  
Potassium hydroxide

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Tacrolimus mhux kompatibbli mal-PVC (polyvinylchloride). Tubi, siringi u apparat ieħor li jintuza biex titlesta suspensjoni tal-kontenut tal-kapsula ta' Tacforius m'għandux ikun fihom PVC.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Tacforius 0.5 mg / 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-medicina bil-mod

Sentejn.

#### Tacforius 3 mg / 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-medicina bil-mod

30 xahar.

La darba tinfetaħ il-qoxra tal-aluminju: sena



#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja trasparenti tal-PVC/PVDC aluminju jew folja perforata b'doża waħda mgeżwra f'borża tal-aluminju b'desikkant li fiha 10 kapsuli f'kull folja.

Tacforius 0.5 mg / 3 mg / 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Daqsijiet tal-pakkett: 30, 50 u 100 kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod f'folji jew 30x1, 50x1, u 100x1 kapsuli iebsin li jerġu l-mediċina bil-mod f'folji perforati b'doża waħda.

Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

Daqsijiet tal-pakkett ta': 30, 50, 60 u 100 kapsula iebsa li terġi l-mediċina bil-mod f'folji jew 30x1, 50x1, 60x1 u 100x1 kapsuli iebsin li jerġu l-mediċina bil-mod f'folji perforati b'doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Ibbażat fuq l-effetti immunosoppressivi ta' tacrolimus, għandu jġi evitat it-teħid man-nifs jew il-kuntatt dirett mal-ġilda jew mal-membrani mukużi tat-trab li jinsab fil-kapauli. Jekk iseħħ dan il-kuntatt, laħlah il-ġilda u laħlah l-għajn jew għajnejn affettwati.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

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 kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod

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 kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

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 kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod

EU/1/17/1244/021  
EU/1/17/1244/022  
EU/1/17/1244/023  
EU/1/17/1244/024  
EU/1/17/1244/025  
EU/1/17/1244/026

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Diċembru 2017  
Data tal-aħħar tiġdid: 5 ta' Awwissu 2022

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET  
RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-  
PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10 000 Zagreb  
Il-Kroazja

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305  
Opava – Komárov  
747 70  
Ir-Repubblika Ċeka

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

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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi Ut 13  
4042 Debrecen  
L-Ungerija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU  
SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacrolimus

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 0.5 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
30x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Darba kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tiblax id-desikkant.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ l-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tacforius 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 0.5 mg kapsuli li jerġu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**QARTAS TAL-ALUMINJU**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 0.5 mg kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ il-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacrolimus

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 1 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
30x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
60 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
60x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Darba kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tiblax id-desikkant.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ l-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tacforius 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 1 mg kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**QARTAS TAL-ALUMINJU**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 1 mg kapsuli li jerġu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ il-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 3 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacrolimus

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 3 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
30x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Darba kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tiblox id-desikkant.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ l-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tacforius 3 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 3 mg kapsuli li jerħu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**QARTAS TAL-ALUMINJU**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 3 mg kapsuli li jerġu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ il-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerġu l-mediċina bil-mod  
Tacrolimus

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 5 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose u ponceau 4R. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett ta' tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
30x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
50x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod  
100x1 kapsula iebsa li jerġu l-mediċina bil-mod

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Darba kuljum.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tiblox id-desikkant.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ l-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tacforius 5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.



**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 5 mg kapsuli li jerġu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**QARTAS TAL-ALUMINJU**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tacforius 5 mg kapsuli li jerġu l-mediċina bil-mod  
tacrolimus

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Teva B.V.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża l-kapsuli kollha fi żmien sena minn mindu tiftaħ il-qartas tal-aluminju u qabel id-data ta' skadenza

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Darba kuljum.

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod**

**Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod**

**Tacforius 3 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod**

**Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerhu l-mediċina bil-mod**

tacrolimus

**Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tacforius u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tacforius
3. Kif għandek tiehu Tacforius
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tacforius
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Tacforius u għalxiex jintuża

Tacforius fih is-sustanza attiva tacrolimus. Huwa immunosoppressant. Wara t-trapjant tal-organu li tkun għamilt (tal-fwied, tal-kilwa), is-sistema immuni ta' ġismek tipprova tirriġetta l-organu l-ġdid. Tacforius jintuża biex jikkontrolla r-rispons immuni ta' ġismek u b'hekk jgħin lil ġismek jaċċetta l-organu trapjantat.

Tista' wkoll tingħata Tacforius għal rifjut li tkun qed issir tat-trapjant li tkun għamilt tal-fwied, tal-kliwi, tal-qalb jew ta' xi organu ieħor jew jekk xi kura li kont qed tiehu qabel ma kinitx biżżejjed biex tikkontrolla dan ir-rispons immuni wara t-trapjant tiegħek.

Tacforius jingħata lil persuni adulti.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tacforius

##### Tihux Tacforius

- jekk inti allergiku għal tacrolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk int allergiku għal sirolimus jew għal kwalunkwe antibijotiku *macrolide* (eż., erythromycin, clarithromycin, josamycin).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Tacrolimus kapsuli li jerhu l-mediċina b'mod immedjat (eż., Tacni) u Tacforius kapsuli li jerhu l-mediċina bil-mod, it-tnejn fihom is-sustanza attiva tacrolimus. Minkejja dan, Tacforius kapsuli li jerhu l-mediċina bil-mod jittiehed darba kuljum, filwaqt li tacrolimus kapsuli li jerhu l-mediċina b'mod immedjat jittiehdu darbtejn kuljum. Dan għaliex il-kapsuli ta' Tacforius jerhu l-mediċina tacrolimus bil-mod (rilaxx iktar bil-mod fuq żmien itwal). Tacforius kapsuli li jerhu l-mediċina bil-mod u tacrolimus kapsuli li jerhu l-mediċina b'mod immedjat ma jistgħux jittiehdu wiehed flok l-ieħor.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Tacforius:

- jekk qed tiehu xi medicina msemmija hawn taht fis-sezzjoni “Medicini ohra u Tacforius”.
- jekk ghandek jew kellek problemi tal-fwied.
- jekk ikollok dijarea ghal iktar minn gurnata wahda.
- jekk thoss ugigh abdominali qawwi akkumpanjat jew le minn sintomi bhal bard, deni, dardir jew rimettar.
- jekk ghandek xi alterazzjoni fl-attivita elletrika ta’ qalbek li tissejah “titwil tal-QT”.
- jekk ghandek jew kellek hsara fil-vini tad-demmm l-aktar zgħar, magħrufa bhala mikroangjopatija trombotika/purpura tromboцитopenika trombotika/sindrome uremiku emolitiku. Ghid lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa deni, tbengil taht il-gilda (li jistghu jidhru bhala tikek homor), gheja bla spjegazzjoni, konfużjoni, sfurija tal-gilda jew tal-ghajnejn, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, telf ta’ vista u aċċessjonijiet (ara sezzjoni 4). Meta tacrolimus jittiehed flimkien ma’ sirolimus jew everolimus, ir-riskju li tiżviluppa dawn is-sintomi jista’ jizdied.

Jekk jogħgħbok evita li tiehu xi medicini tal-hxejjex, eż., St. John’s wort (*Hypericum perforatum*) jew kwalunkwe prodott vegetali ieħor peress li dawn jistghu jaffettwaw l-effettività u d-doża ta’ Tacforius li trid tircievi. Jekk ghandek xi dubju jekk jogħgħbok ikkonsulta mat-tabib tieghek qabel ma tiehu xi prodotti jew medicini tal-hxejjex.

It-tabib tieghek jista’ jkollu bzonn jibdillek id-doża tieghek ta’ Tacforius.

Ghandek izzomm kuntatt regolari mat-tabib tieghek. Minn zmien ghal zmien, it-tabib tieghek jista’ jkollu bzonn jagħmillek testijiet tad-demmm, tal-awrina, tal-qalb, u tal-ghajnejn biex jagħtik id-doża t-tajba ta’ Tacforius.

Ghandek tillimita kemm toqghod fix-xemx u fid-dawl UV (ultravjola) meta tkun qed tiehu Tacforius. Dan għaliex l-immunosoppressanti jistghu jzidu r-riskju ta’ kanċer tal-gilda. Ilbes hwejjeg bi protezzjoni adattata u uza wkoll dlik li jkun fih fattur protettiv qawwi kontra r-raġgi tax-xemx.

Prekawzjoni għall-immaniġġar:

Kuntatt dirett ma’ kwalunkwe parti ta’ gismek bhall-gilda jew l-ghajnejn, jew it-tehid tat-trab li jinsab fil-kapsuli man-nifs ghandu jigi evitat. Jekk isehh dan il-kuntatt, laħlah il-gilda u l-ghajnejn.

### **Tfal u adolexxenti**

L-użu ta’ Tacforius mhux rakkomandat fit-tfal u adolexxenti taht it-18-il sena.

### **Medicini ohra u Tacforius**

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu jew hadt dan l-ahhar jew tista’ tiehu xi medicini ohra.

Mhux rakkomandat li tiehu Tacforius flimkien ma’ ciclosporin (medicina ohra li tintuza biex tevita rifjut tal-organu trapjantat).

**Jekk ikollok bzonn tmur ghand tabib li ma jkunx l-ispeċjalista tat-trapjant tieghek, ghid lit-tabib li qed tiehu tacrolimus. It-tabib tieghek jista’ jkollu bzonn jikkonsulta mal-ispeċjalista tat-trapjant tieghek jekk ghandek bzonn tuza medicina ohra li tista’ zzid jew tnaqqas il-livell ta’ tacrolimus fid-demmm tieghek.**

Il-livelli fid-demmm ta’ Tacforius jistghu jkunu effettwati minn medicini ohra li tiehu, u l-livelli tad-demmm ta’ medicini ohra jistghu jkunu affettwati bit-tehid ta’ Tacforius u jista’ jehtieg interruzzjoni jew tnaqqis jew zieda fid-doża ta’ Tacforius.

Xi pazjenti esperjenzaw zidiet fil-livelli ta’ tacrolimus fid-demmm waqt li kienu qed jieħdu medicini ohra. Dan jista’ jwassal ghal effetti sekondarji serji, bhal problemi fil-kliewi, problemi fis-sistema nervuza, u disturbi fir-ritmu tal-qalb (ara sezzjoni 4).

Jista’ jsehħ effett fuq il-livelli ta’ Tacforius fid-demmm kwazi eżatt malli tibda tuza medicina ohra, għalhekk jista’ jkun meħtieġ monitoraġġ kontinwu u frekwenti tal-livell ta’ Tacforius fid-demmm fl-

ewwel fit jem minn meta tibda medicina oħra u b' mod frekwenti waqt li tkompli l-kura bil-medicina l-oħra. Xi medicini oħra jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-demmm, li jistgħu jzidu r-riskju li jiġi rrifjutat l-organu trapjantat. B' mod partikolari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu jew jekk reċentement ħadt xi medicini bħal:

- medicini antifungali u antibijotiċi, partikolarment dawk imsejha antibijotiċi makrolidi, li jintużaw kontra l-infezzjonijiet eż., ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, caspofungin, telithromycin, erythromycin, clarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid u flucloxacillin
- letermovir, użat biex jipprevjeni mard ikkawżat mis-CMV (human cytomegalovirus)
- inibituri tal-protease tal-HIV (eż., ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il-medicina *booster* cobicistat, u pilloli ta' kombinazzjoni, jew inibituri non-nucleoside reverse transcriptase tal-HIV (efavirenz, etravirine, nevirapine) li jintużaw għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV
- inibituri tal-protease tal-HCV (eż., telaprevir, boceprevir, il-kombinazzjoni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir, elbasvir/grazoprevir, u glecaprevir/pibrentasvir), li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni tal-epatite Ċ
- nilotinib u imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide, jew mitotane (użati għat-trattament ta' ċerti kancers)
- mycophenolic acid, użat għas-soppressjoni tas-sistema immuni biex jipprevjeni r-rifjut tat-trapjant
- medicini għall-ulċeri fl-istonku u rifluss tal-aċidu (eż., omeprazole, lansoprazole jew cimetidine)
- antiemetiċi, li jintużaw għall-kura tad-dardir u r-rimettar (eż., metoclopramide)
- cisapride jew l-antaċidu magnesium-aluminium-hydroxide, li jintużaw għall-ħruq ta' stonku
- il-pillola kontraċettiva jew xi kura oħra ormonali b' ethinylestradiol, kura ormonali b' danazol
- medicini għall-kura tal-pessjoni għolja jew problemi fil-qalb (eż., nifedipine, nicardipine, diltiazem u verapamil)
- medicini kontra l-aritmija (amiodarone) użati għall-kontroll tal-aritmija (taħbit irregolari tal-qalb)
- medicini magħrufa bħala "statins" li jintużaw fil-kura ta' min għandu kolesterol u trigliceridi għoljin
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital, biex jikkuraw l-epilessija
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet)
- metamizole, użat bħala trattament għall-uġiġħ u għad-deni
- il-kortikosteroidi prednisolone u methylprednisolone, li jagħmlu parti mill-klasi tal-kortikosteroidi li jintużaw għat-trattament ta' infjammazzjoni jew li jrażżnu s-sistema immuni (eż., f' rifjut tat-trapjant)
- nefazodone, li jintuża fil-kura tad-depressjoni
- medicini tal-ħxejjex li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jew estratti ta' *Schisandra sphenanthera*

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tirċievi kura għall-epatite Ċ. Il-kura medicinali għall-epatite Ċ tista' tinfluwenza l-funzjoni tal-fwied tiegħek u tista' taffettwa l-livell ta' tacrolimus fid-demmm. Il-livelli ta' tacrolimus fid-demmm jistgħu jaqgħu jew jistgħu jiżiedu skont il-medicini preskritti għall-epatite Ċ. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jissorvelja mill-qrib il-livelli ta' tacrolimus fid-demmm u jagħmel l-aġġustamenti meħtieġa fid-doża ta' Tacforius wara li tibda l-kura għall-epatite Ċ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu jew teħtieġ tieħu ibuprofen (li jintuża f'każ ta' deni, infjammazzjoni u uġiġħ), antibijotiċi (cotrimoxazole, vancomycin, jew antibijotiċi aminoglycoside bħal gentamicin), amphotericin B (li jintuża għall-infezzjonijiet fungali) jew antivirali (li jintuża għal infezzjonijiet virali eż. acyclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Dawn jistgħu jzidulek il-problemi fil-kliewi jew fis-sistema nervuża meta teħodhom flimkien ma' Tacforius.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu sirolimus jew everolimus. Meta tacrolimus jittiehed flimkien ma' sirolimus jew everolimus, ir-riskju li tiżviluppa mikroangjopatiya trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika, u sindrome uremiku emolitiku jista' jiżied (ara sezzjoni 4).

It-tabib tiegħek jehtieg ukoll ikun jaf jekk, waqt li qed tieħu Tacforius, intix qed tieħu wkoll supplimenti ta' potassium jew ċerti dijuretici li jintużaw għall-insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja u mard tal-kliewi (eż. amiloride, triamterene jew spironolactone), jew l-antibijotiċi trimethoprim jew cotrimoxazole li jistgħu jżidu l-livelli ta' potassju fid-demm tiegħek, mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs* eż. ibuprofen) li jintużaw għad-deni, infjammazzjoni u uġiġ, antikoagulanti (li jraqu id-demm), jew mediċini orali għall-kura tad-dijabete.

Jekk tehtieg xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minn qabel.

#### **Tacforius ma' ikel u xorb**

Evita l-grejpfrut (kif ukoll is-sugu tal-grejpfrut) waqt li tkun qed tieħu Tacforius għax jista' jaffettwa l-livelli tiegħu fid-demm.

#### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Tacrolimus jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Għalhekk m'għandekx tredda' waqt li tkun qed tuża Tacforius.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Issuqx jew tuża xi għodda jew magni jekk thossok sturdut jew bi nġhas jew ikollok xi problemi biex tara sewwa wara li tieħu Tacforius. Dawn l-effetti jidhru aktar sikwit jekk tixrob l-alkoħol miegħu.

#### **Tacforius fih lactose**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

#### **Kapsuli Tacforius 5 mg fihom ponceau 4R**

Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

### **3. Kif għandek tieħu Tacforius**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Din il-mediċina għandha tingħata lilek biss minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti li kellhom trapjant.

Kun ċert li dejjem tingħata l-istess mediċina ta' tacrolimus kull meta tiġbor ir-riċetta tiegħek, sakemm l-ispeċjalista tat-trapjanti tiegħek jaqbel li taqleb għal mediċina differenti ta' tacrolimus. Għandek tieħu din il-mediċina darba kuljum. Jekk id-dehra tal-mediċina ma tkunx l-istess bħal tas-soltu, jew jekk l-istruzzjonijiet tad-dożaġġ inbidlu, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek mill-aktar fis possibbli ħalli tkun ċert li għandek il-mediċina it-tajba.

Id-doża li ssoltu tibda biha biex tevita rifjut tal-organu trapjantat jiddeċidiha t-tabib skont il-piż ta' ġismek. Id-doża li tingħata fil-bidu kuljum wara t-trapjant, ġeneralment tkun fil-firxa ta'

0.10 - 0.30 mg kuljum għal kull kg tal-piż tal-ġisem

skont l-organu trapjantat. Jistgħu jintużaw dawn l-istess doži għat-trattament tar-rifjut.

Id-doża tiddependi mill-kondizzjoni ġenerali tiegħek u fuq liema xorta ta' kura immunosoppressiva oħra tkun qed tieħu.

Wara li tkun bdejt il-kura b'Tacforius, it-tabib joħodlok sikwit testijiet tad-demm biex ikun jista' jasal għad-doża korretta. Wara dan ikun jehtieg li t-tabib tiegħek jagħmillek testijiet regolari tad-demm biex jiddefinixxi d-doża korretta u jaġġustha minn żmien għal żmien. It-tabib tiegħek aktarx li jnaqqaslek



id-doża ta' Tacforius jekk jara li l-kondizzjoni tiegħek tkun stabbilit ruhha. It-tabib tiegħek jgħidlek eżatt kemm għandek tiehu kapsuli.

Jehtieg li tiehu Tacforius kuljum sakemm ikollok bżonn immunosoppressjoni biex tipprevjeni rifjut tal-organu trapjantat tiegħek. Għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Tacforius jittiehed mill-ħalq filgħodu darba kuljum. Hu Tacforius fuq stonku vojt jew minn sagħtejn sa tliet sigħat wara li tiekol. Stenna mill-inqas siegħa sakemm terga' tiekol. Hu l-kapsuli immedjatament wara li tohroghom mill-folja. Il-kapsuli għandek tiblaxhom **shah** ma' tazza ilma. Tiblax id-desikkant li jkun hemm fil-qartas tal-fidda.

#### **Jekk tiehu Tacforius aktar milli suppost**

Jekk bi zball hadt kapsuli aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jew lid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar.

#### **Jekk tinsa tiehu Tacforius**

Jekk filgħodu nsejt tiehu l-kapsuli, hudhom mill-aktar fis possibbli dakinhar stess. M'għandekx tiehu doża doppja l-għada filgħodu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Tacforius**

Jekk twaqqaf il-kura ta' Tacforius tista' tkabbar ir-riskju ta' rifjut tal-organu trapjantat. Twaqqafx il-kura jekk it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tacforius inaqqas il-mekkanizmu ta' difiża tal-gisem tiegħek (sistema immuni) li ma tibqax daqstant tajba daqs is-soltu fil-għlied tagħha kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk, waqt li tkun qed tiehu Tacforius tista' tkun aktar sugġett għall-infezzjonijiet.

Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji jew fatali u jistgħu jinkludu infezzjonijiet ikkawżati minn batterji, viruses, fungi, parassiti, jew infezzjonijiet oħra.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni inkluż:

- Deni, sogħla, ugiġh fil-grizmejn, thossok dghajjef jew ġeneralment ma tiflaħx
- Telf ta' memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf ta' vista – dawn jistgħu jkunu minhabba infezzjoni tal-moħħ rari ħafna u serja, li tista' tkun fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML [*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*])

Jista' jkun hemm xi effetti serji, inkluż reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi. Wara l-kura b'Tacforius ġew irrappurtati tumuri beninni u malinni.

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok jew tissuspetta li għandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:**

**Effetti sekondarji serji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Perforazzjoni gastro-intestinali: ugiġh addominali qawwi akkumpanjat jew le minn sintomi oħra bħal bard, deni, dardir jew rimettar.
- Nuqqas ta' hidma fl-organu trapjantat.
- Vista mčajpra.

**Effetti sekondarji serji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Mikroangiopatija trombotika (ħsara lill-vini tad-demmi l-aktar żgħar) inkluż sindrome uremiku emolitiku, kondizzjoni bis-sintomi li ġejjin: produzzjoni baxxa ħafna, jew in-nuqqas shiħ, tal-

awrina (insuffiċjenza akuta tal-kliewi), għeja estrema, sfurija fil-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffejra) u tbengil jew hruġ ta' demm mhux normali u sinjali ta' infezzjoni.

**Effetti sekondarji serji rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- Tromboċitopenija Trombotika Purpura: kondizzjoni li tinvolvi ħsara lill-vini tad-demm l-aktar żgħar u kkaratterizzata minn deni u tbengil taħt il-ġilda li jistgħu jidhru bħala tikek ħomor, bi jew mingħajr għeja estrema bla spjegazzjoni, konfużjoni, sfurija fil-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffejra), b'sintomi ta' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (produzzjoni baxxa jew in-nuqqas għalkollox tal-produzzjoni tal-awrina), telf ta' vista u aċċessjonijiet.
- Nekroliżi tossika tal-ġilda: erożjoni u nfafet tal-ġilda jew tal-membrani mukużi, ġilda minfuħa u ħamra li tista' tinqala' f' partijiet kbar tal-ġisem.
- Għama.

**Effetti sekondarji serji rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 000):

- Sindrome Stevens-Johnson: uġiġħ mifruż mal-ġilda mingħajr spjegazzjoni, nefha fil-wiċċ, mard serju bi nfafet fil-ġilda, fil-ħalq, fl-ġhajnejn u fil-partijiet ġenitali, urtikarja, nefha fl-ilsien, raxx tal-ġilda li jkun aħmar jew vjola u li jinfirex, tixrid tal-ġilda.
- Torsades de pointes: bidla fil-frekwenza tal-qalb li tista' tkun akkumpanjata, iżda mhux bilfors, minn sintomi bħal uġiġħ fis-sider (angina), ħass ħazin, mejt jew dardir, palpatazzjonijiet (thoss it-taħbit tal-qalb) u diffikultà biex tiehu n-nifs.

**Effetti sekondarji serji – frewkenza mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- Infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protożoali): dijarea persistenti, deni u wġiġħ fil-griżmejn.
- Ġew rapportati tumuri beninni u malinni wara l-kura li kienu r-riżultat ta' immunosuppressjoni.
- Każijiet ta' aplasija taċ-ċelloli ħomor tad-demm pura (tnaqqis sever hafna fl-għadd taċ-ċelloli tad-demm ħomor), anemija emolitika (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm minħabba tkissir anormali) u newtopenija bid-deni (tnaqqis fit-tip ta' ċelluli bojod tad-demm li jiġġieldu l-infezzjoni, flimkien mad-deni) kienu rrapportati. Mhux magħruf b'eżattezza kemm hija frekwenti l-okkorrenza ta' dawn l-effetti sekondarji. Jista' ma jkollok l-ebda sintomi jew skont is-severità tal-kondizzjoni, tista' thoss: għeja, apatija, ikollok sfurija anormali tal-ġilda (bjuda), qtuġħ ta' nifs, sturdament, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fis-sider u keħha fl-idejn u fis-saqajn.
- Każijiet ta' agranuloċitosi (numru mnaqqas hafna ta' ċelluli bojod tad-demm akkumpanjati b'ulċeri fil-ħalq, deni u infezzjoni([iet]). Jista' jkun li ma jkollok l-ebda sintomi jew tista' thoss li f'daqqa waħda għandek id-deni, tkexkix ta' bard u wġiġħ fil-griżmejn.
- Reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi bis-sintomi li ġejjin: raxx f'daqqa li jkun iħokk (urtikarja), nefha tal-idejn, tas-saqajn, tal-għaksa, tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ħalq jew tal-gerżuma (li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibra' jew tiehu n-nifs) u tista' thoss li se jhossok ħazin.
- Sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome): uġiġħ ta' ras, konfużjoni, bidliet fil-burdata, aċċessjonijiet, u disturb fil-vista tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' disturb magħruf bħala sindrome ta' sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri, li ġie rrapportat f'xi pazjenti kkurati b'tacrolimus.
- Newropatija ottika (anormalità tan-nerv ottiku): problemi bil-vista bħal vista mċajpra, bidliet fil-vista tal-kulur, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp tal-vista tiegħek jiġi ristrett.

L-effetti sekondarji elenkati hawn taħt jistgħu jseħħu wkoll wara li tircievi Tacforius u jistgħu jkunu serji:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Żieda taz-zokkor fid-demm, dijabete mellitus, zieda tal-potassium fid-demm
- Diffikultà fl-irqad
- Rogħda, uġiġħ ta' ras
- Żieda fil-pressjoni
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Dijarea, dardir
- Problemi fil-kliewi

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fil-ghadd taç-çelluli tad-demmm (plejtlits, çelluli homor jew bojod tad-demmm), zieda fl-ghadd taç-çelluli bojod tad-demmm, tibdil fl-ghadd taç-çelluli l-homor tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Tnaqqis fid-demmm ta' magnesium, phosphate, potassium, calcium jew sodium, fluwidu żejjed, zieda ta' acidu uriku jew lipidi fid-demmm, nuqqas ta' aptit, zieda fl-acidità tad-demmm, bidliet ohra fil-melħ tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Sintomi ta' anzjetà, konfużjoni u diżorjentazzjoni, depressjoni, tibdil fil-burdata, ħmar-il-lejl, allucinazzjonijiet, disturbi mentali
- Ačcessjonijiet, disturbi fil-koxjenza, tagħrix u tmemnim (nuqqas ta' ħass) (kultant li jwegġa') fl-idejn u s-saqajn, sturdamenti, nuqqas ta' ħila biex tikteb, disturbi fis-sistema nervuża
- Sensittività akbar għad-dawl, disturbi fl-għajnejn
- Ħsejjes ta' żarżir fil-widnejn
- Tnaqqis fil-fluss tad-demmm fil-vini u l-arterji tal-qalb, qalb thabbat aktar malajr
- Fsada, sadda parzjali jew shiħa fil-vini u l-arterji, tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- Qtugh ta' nifs, tibdil fit-tessut tal-pulmun, għbir ta' likwidu madwar il-pulmun, infjammazzjoni tal-faringi, sogħla, sintomi bħal tal-influwenza
- Infjammazzjonijiet jew ulçeri li jikkagunaw uġiġħ addominali jew dijarea, fsada fl-istonku, infjammazzjonijiet jew ulçeri fil-ħalq, gabra ta' fluwidu fiż-żaqq, rimettar, uġiġħ addominali, indigestjoni, stitikezza, gass, nefħa, purgar maħlul, problemi fl-istonku
- Disturbi fil-kanal tal-marrara, sfurija fil-gilda minħabba problemi tal-fwied, ħsara fit-tessut tal-fwied u infjammazzjoni tal-fwied
- Ħakk, raxx, telf ta' xagħar, akne, zieda fl-għaraq
- Uġiġħ fil-ġogi, dirghajn, dahar jew riġlejn, spażmi muskolari
- Funnjoni tal-kliewi insufficjenti, tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina, urinazzjoni batuta jew bl-uġiġħ
- Debbulizza ġenerali, deni, gabra ta' fluwidu fil-ġisem, uġiġħ u skonfort, zieda tal-enzima alkaline phosphatase fid-demmm tiegħek, zieda fil-piż, ħass ta' disturbi fit-temperatura

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Bidla fit-tagħqid tad-demmm, tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' çelluli tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Deidratazzjoni (nixfa)
- Tnaqqis ta' proteini jew zokkor fid-demmm, zieda ta' phosphate fid-demmm
- Koma, emorragija fil-moħħ, puplesija, paralizi, disturb fil-moħħ, anormalitajiet fil-kliem u fil-lingwa, problemi ta' memorja
- Opacità tal-lenti tal-għajn
- Smiġħ mhux çar
- Taħbit irregolari tal-qalb, waqfien tat-taħbit tal-qalb, tnaqqis fil-ħidma tal-qalb, disturb fil-muskolu tal-qalb, nefħa tal-muskolu tal-qalb, taħbit aktar qawwi tal-qalb, ECG anormali, taħbit tal-qalb u polz anormali
- Embolu tad-demmm f'vina ta' id jew ta' sieq, xokk
- Diffikultajiet fin-nifs, disturbi fil-kanal respiratorju, azzma
- Ostruzzjoni fil-musrana, zieda fil-livell tad-demmm tal-enzima amylase, rifluss tal-kontenut tal-istonku fil-grieżem, dewmien tat-tbattil tal-istonku
- Infjammazzjoni tal-gilda, sensazzjoni ta' ħruq fix-xemx
- Disturbi fil-ġogi
- Ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina, menstrwazzjoni bl-uġiġħ u fsada menstrwali anormali
- Insufficjenza ta' diversi organi, mard bħal tal-influwenza, sensittività akbar għas-shun u l-kiesah, ħass ta' pressjoni fuq is-sider, tferfir jew xi ħass ieħor mhux tas-soltu, zieda fl-enzima lactate dehydrogenase fid-demmm, tnaqqis fil-piż

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Fsada zghira fil-gilda minħabba emboli tad-demmm
- Żieda fl-ebusija muskolari
- Titrix

- Ġbir ta' fluwidu madwar il-qalb
- Qtuġh ta' nifs akut
- Formazzjoni ta' ċesti fil-frixa
- Problemi bil-fluss tad-demem fil-fwied
- Mard serju b'infafet fil-ġilda, fil-halq, fl-ġhajnejn u fil-ġenitali, žieda fil-pil
- Ġhatx, waqqa, haas ta' ġhafis fis-sider, nuqqas ta' mobilità, ulċera

**Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000)

- Dgħjufija muskolari
- *Scan* anormali tal-qalb
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Tbatija biex tgħaddi l-awrina flimkien ma' demm fl-awrina
- Žieda fit-tessut xahmi

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Tacforius**

Žomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kondizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Uża l-kapsuli ibsin li jerħu l-medicina bil-mod fi żmien sena minn meta tiftaħ il-qartas tal-aluminju.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Tacforius**

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus  
Kull kapsula Tacforius 0.5 mg fiha 0.5 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate ).  
Kull kapsula Tacforius 1 mg fiha 1 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate ).  
Kull kapsula Tacforius 3 mg fiha 3 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate ).  
Kull kapsula Tacforius 5 mg fiha 5 mg ta' tacrolimus (bħala monohydrate ).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:  
*Kontenut tal-kapsula*  
Hypromellose 2910, ethylcellulose, lactose, magnesium stearate.  
*Il-qoxra tal-kapsula*  
Tacforius 0.5 mg / 1 mg / 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-medicina bil-mod: iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), titanium dioxide (E171), gelatin  
Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-medicina bil-mod: iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), titanium dioxide (E171), iron oxide iswed (E172), ponceau 4R (E124), gelatin  
*Linka għall-istampar*

Shellac, propylene glycol, iron oxide iswed (E172), potassium hydroxide.

### **Kif jidher Tacforius u l-kontenut tal-pakkett**

*Tacforius 0.5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod*

Kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati b'“TR” fuq l-għatu isfar ċar tal-kapsula u bi “0.5 mg” fuq il-parti prinċipali orangjo ċara tal-kapsula.

*Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod*

Kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati b'“TR” fuq l-għatu abjad tal-kapsula u b'“1 mg” fuq il-parti prinċipali orangjo ċara tal-kapsula.

*Tacforius 3 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod*

Kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati b'“TR” fuq l-għatu orangjo ċar tal-kapsula u bi “3 mg” fuq il-parti prinċipali orangjo ċara tal-kapsula.

*Tacforius 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod*

Kapsuli ibsin tal-ġelatina stampati b'“TR” fuq l-għatu aħmar fil-griż tal-kapsula u b'“5 mg” fuq il-parti prinċipali orangjo ċara tal-kapsula.

*Tacforius 0.5 mg / 3 mg / 5 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod*

Disponibbli fil-folji jew bħala kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja li fiha 10 kapsuli f'qartas protettiv tal-fidda, b' desikkant. Pakketti ta' 30, 50 u 100 kapsula iebša li terħi l-mediċina bil-mod huma disponibbli f'folji u pakketti ta' 30x1, 50x1 u 100x1 kapsula li terħi l-mediċina bil-mod huma disponibbli mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

*Tacforius 1 mg kapsuli ibsin li jerħu l-mediċina bil-mod*

Disponibbli fil-folji jew bħala kapsuli mifrudin minn ma' xulxin fuq l-istess folja li fiha 10 kapsuli f'qartas protettiv tal-fidda, b' desikkant. Pakketti ta' 30, 50, 60 u 100 kapsula li terħi l-mediċina bil-mod huma disponibbli f'folji u pakketti ta' 30x1, 50x1, 60x1 u 100x1 kapsula li terħi l-mediċina bil-mod huma disponibbli mifrudin minn xulxin fuq l-istess folja.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
L-Olanda

### **Manifattur**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Il-Ġermanja

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Il-Kroazja

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

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

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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
L-Ungerija

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

**Slovenija**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>