

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 53,725 mg.

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 107,45 mg.

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 322,35 mg.

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 537,25 mg și ponceau 4R 0,0154 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare prelungită (capsulă cu eliberare prelungită).

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat „TR” la capătul galben deschis al capsulei și „0.5 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat „TR” la capătul alb al capsulei și „1 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat „TR” la capătul portocaliu deschis al capsulei și „3 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat „TR” la capătul roșu închis al capsulei și „5 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia rejektului de alogrefă la adulții cu transplant hepatic sau renal.

Tratamentul rejektului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tacforius este o formă farmaceutică de tacrolimus cu administrare orală o dată pe zi. Tratamentul cu Tacforius necesită o atentă monitorizare de către personal medical calificat și echipat corespunzător. Prescrierea medicamentului sau inițierea oricărei modificări a terapiei imunosupresoare trebuie efectuate numai de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și în controlul terapeutic al pacienților cu transplant.

Formele diferite de prezentare cu administrare orală de tacrolimus nu trebuie substituite fără supraveghere clinică. Trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată între diferitele forme de prezentare cu administrare orală de tacrolimus cu caracteristici diferite de eliberare este lipsită de siguranță. Aceasta poate conduce la rejektul grefei sau la creșterea incidenței de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv imunosupresia deficitară sau exacerbată, datorită diferențelor semnificative clinic ale expunerii sistemice la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți în tratament cu o singură formă farmaceutică de tacrolimus, în schema corespunzătoare de administrare zilnică a dozelor; modificări ale formei farmaceutice administrate sau ale modului de administrare trebuie făcute numai sub atenta supraveghere a medicului specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8). După conversia la orice formă farmaceutică alternativă este necesară monitorizarea medicației terapeutice și ajustarea dozelor administrate pentru menținerea similară a expunerii sistemice la tacrolimus.

Doze

Dozele inițiale, recomandate mai jos, au, în principal, valoare orientativă. Tacforius este administrat de rutină în asociere cu alte imunosupresoare în perioada inițială postoperatorie. Doza poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales. Alegerea dozei de Tacforius trebuie să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejektului și a tolerabilității individuale a fiecărui pacient, corelate cu monitorizarea concentrației sanguine (vezi mai jos „Monitorizarea medicației terapeutice”). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

La pacienții cu transplant renal și hepatic *de novo* ASC₀₋₂₄ a tacrolimusului pentru capsulele cu eliberare prelungită în Ziua 1 a fost cu 30% și, respectiv, cu 50% mai mică în comparație cu cea pentru capsulele cu eliberare imediată în doze echivalente. Din ziua a 4-a, expunerea sistemică măsurată prin concentrațiile sanguine minime este similară pentru ambele categorii de pacienți cu transplant renal și hepatic, în cazul ambelor forme farmaceutice. Este recomandată monitorizarea atentă și frecventă a concentrației minime de tacrolimus în cursul terapiei cu Tacforius în primele două săptămâni post-transplant pentru asigurarea unei expunerii adecvate de medicament în perioada imediat post-transplant. Deoarece tacrolimus este o substanță cu clearance redus, ajustarea dozelor de Tacforius poate dura câteva zile, până la atingerea stării de echilibru.

Pentru prevenirea rejektului de grefă este necesară menținerea imunosupresiei; prin urmare, nu există o durată limită a tratamentului oral.

Profilaxia rejektului de grefă în transplantul renal

Tratamentul oral cu Tacforius trebuie inițiat cu o doză de 0,20 - 0,30 mg/kg și zi, administrată o dată pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută într-un interval de 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Dozele de Tacforius sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, aceasta ducând la monoterapia cu Tacforius. Modificarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimusului și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

Profilaxia rejektului de grefă în transplantul hepatic

Tratamentul oral cu Tacforius trebuie inițiat cu o doză de 0,10 - 0,20 mg/kg și zi, administrată o dată pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută la aproximativ 12 - 18 ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Dozele de Tacforius sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă monoterapia cu Tacforius. Ameliorarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimusului și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

Conversia tratamentului pacienților de la capsule de tacrolimus cu eliberare imediată la Tacforius

La pacienții cu transplant alogen aflați în tratament de întreținere cu capsule cu eliberare imediată de două ori pe zi la care este necesară trecerea la administrarea o dată pe zi de Tacforius, conversia se poate face în raport de 1:1 (mg/mg) din doza zilnică totală. Tacforius trebuie administrat dimineața.

La pacienții stabili trecuți de la tratamentul cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată (de două ori pe zi) la tratamentul cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită (o dată pe zi) cu doza zilnică de bază de 1:1 (mg/mg) expunerea sistemică la tacrolimus (ASC_{0-24}) pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită a fost cu aproximativ 10% mai mică decât pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată. Relația dintre concentrațiile sanguine minime ale tacrolimus (C_{24}) și expunerea sistemică (ASC_{0-24}) pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită este similară cu cea pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată. Când se face conversia de la capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată la capsulele de Tacforius cu eliberare prelungită, valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus trebuie măsurată înaintea conversiei și monitorizată timp de două săptămâni după conversie. După conversie trebuie măsurată valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus și trebuie să se realizeze ajustarea dozelor pentru menținerea similară a expunerii sistemice. Trebuie să se realizeze ajustarea dozei astfel încât să fie menținută expunerea sistemică similară.

Conversia de la tratamentul cu ciclosporină la tacrolimus

Trecerea pacienților de la tratamentul cu ciclosporină la cel cu tacrolimus trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.4 și 4.5). Nu se recomandă administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus. Tratamentul cu Tacforius trebuie inițiat după determinarea ciclosporinemiei și după evaluarea stării clinice a pacientului. Administrarea trebuie amânată la pacienții cu valori crescute ale ciclosporinemiei. În practică, tratamentul cu tacrolimus a fost inițiat la 12 - 24 ore de la întreruperea administrării de ciclosporină. Determinarea ciclosporinemiei trebuie continuată și după conversie, întrucât poate fi afectat clearance-ul ciclosporinei.

Tratamentul rejektului de alogrefă

În tratamentul episoadelor de rejet s-au încercat creșterea dozelor de tacrolimus, corticoterapia și administrarea unor cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. Dacă apar semne de toxicitate cum ar fi apariția reacțiilor adverse severe (vezi pct. 4.8) este necesară reducerea dozei de Tacforius.

Tratamentul rejetului de alogrefă după transplantul renal și hepatic

Pentru trecerea de la alte tratamente imunosupresoare la tratamentul cu Tacforius o dată pe zi, tratamentul trebuie început cu doza orală inițială recomandată în transplantul renal și hepatic, respectiv pentru profilaxia rejetului de transplant.

Tratamentul rejetului de alogrefă după transplantul cardiac

La pacienții adulți la care s-a făcut conversia la Tacforius, trebuie administrată o doză inițială de 0,15 mg/kg și zi, o dată pe zi dimineața.

Tratamentul rejetului de alogrefă după alte tipuri de transplant alogen

Deși nu există experiență clinică cu capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită la pacienții cu transplant de plămân, transplant de pancreas sau transplant de intestin, capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată au fost utilizate la pacienții cu transplant de plămân cu o doză inițială de 0,10 - 0,15 mg/kg și zi, la pacienții cu transplant pancreatic doza inițială a fost de 0,2 mg/kg și zi, iar la pacienții cu transplant de intestin doza inițială a fost de 0,3 mg/kg și zi.

Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Stabilirea dozelor trebuie să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale, însoțită de monitorizarea concentrațiilor minime de tacrolimus în sângele total.

Pentru optimizarea dozării sunt disponibile câteva imunoteste ce determină concentrația de tacrolimus în sângele total. Comparațiile între concentrațiile plasmatice publicate în literatură și valorile individuale din practică trebuie evaluate cu precauție și în condițiile unei cunoașteri temeinice a metodelor de testare utilizate. În activitatea clinică de zi cu zi, concentrațiile în sângele total sunt monitorizate cu ajutorul imunotestelor. Relația dintre concentrațiile sanguine minime de tacrolimus (C_{24}) și expunerea sistemică (ASC_{0-24}) este similară între cele două forme farmaceutice, capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită și capsule de tacrolimus cu eliberare imediată.

În perioada post-transplant trebuie monitorizată concentrația sanguină minimă de tacrolimus. În cazul administrării de Tacforius, concentrația sanguină minimă de tacrolimus trebuie determinată la aproximativ 24 ore de la administrare, chiar înainte de utilizarea următoarei doze. Este recomandată monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice minime în primele două săptămâni post-transplant, urmată de monitorizarea periodică pe durata tratamentului. De asemenea, concentrația plasmatică minimă de tacrolimus trebuie atent monitorizată în urma conversiei de la capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată la Tacforius, ajustării dozei, schimbărilor în tratamentul imunosupresor sau administrării concomitente de substanțe care pot influența concentrația de tacrolimus în sângele total (vezi pct. 4.5). Frecvența determinărilor concentrației plasmatice depinde de necesitățile clinice. Întrucât tacrolimus este un medicament cu un clearance mic, la ajustarea schemei de dozare a Tacforius poate dura câteva zile până se atinge starea de echilibru.

Datele obținute din studiile clinice au arătat că majoritatea pacienților poate fi controlată cu succes dacă valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus este menținută sub 20 ng/ml. Pentru interpretarea valorilor concentrației plasmatice de tacrolimus trebuie ținut cont de starea clinică a pacienților. În practică, în perioada post-transplant precoce, valorile concentrațiilor plasmatice minime de tacrolimus sunt menținute, în general, în intervalul cuprins între 5 și 20 ng/ml, la pacienții cu transplant hepatic, și în intervalul cuprins între 10 și 20 ng/ml, la cei cu transplant renal sau de cord. Pe durata tratamentului de întreținere, concentrațiile plasmatice variază, la bolnavii cu transplant hepatic, renal sau cardiac, între 5 și 15 ng/ml.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor pentru menținerea unor valori ale concentrației sanguine minime de tacrolimus în intervalul țintă recomandat.

Pacienți cu insuficiență renală

Întrucât, farmacocinetica tacrolimusului nu este influențată de funcția renală (vezi pct. 5.2), nu este necesară o ajustare suplimentară a dozelor. Cu toate acestea, având în vedere potențialul nefrototoxic al tacrolimusului, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (prin determinări repetate ale valorii creatininemiei, a clearance-ului la creatinină și monitorizarea diurezei).

Rasa

În comparație cu pacienții de rasă albă, pacienții de rasă afro-americană pot necesita doze mai mari de tacrolimus pentru realizarea concentrațiilor sanguine minime similare.

Sexul

Nu există dovezi care să arate că pacienții bărbați sau femei necesită doze diferite pentru realizarea concentrațiilor sanguine minime similare.

Vârstnici

Nu există, până în prezent, dovezi care să ateste necesitatea reducerii dozelor la vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tacforius la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Tacforius este o formă farmaceutică de tacrolimus cu administrare orală o dată pe zi. Se recomandă ca doza zilnică orală de Tacforius să se administreze o dată pe zi, dimineața. Capsulele cu eliberare prelungită Tacforius trebuie înghițite imediat după scoaterea lor din blister. Pacienții trebuie sfătuiți să nu înghită desicantul. Capsulele trebuie înghițite întregi cu lichid (preferabil cu apă). În general, Tacforius trebuie administrat în condiții de repaus alimentar sau cu cel puțin o oră înainte sau la 2-3 ore după masă, pentru asigurarea unei absorbții maxime (vezi pct. 5.2). O doză de dimineață omisă trebuie luată cât se poate de repede în aceeași zi. Nu trebuie luată o doză dublă a doua zi dimineața.

La pacienții care nu pot primi medicamente pe cale orală în timpul perioadei imediat post-transplant, tratamentul cu tacrolimus poate fi inițiat intravenos (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tacrolimus 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă) la o doză de aproximativ 1/5 din doza orală recomandată pentru indicația corespunzătoare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la alte macrolide.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost observate erori de medicație, incluzând trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus. Acestea au condus la apariția reacțiilor adverse grave, inclusiv rețetel grefei sau apariția altor reacții adverse care ar putea fi consecința atât a unei expuneri sistemice scăzute la tacrolimus, cât și a unei expuneri sistemice crescute la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți în tratament cu o singură formă farmaceutică de tacrolimus, în schema corespunzătoare de administrare zilnică a

dozelor; modificări ale formei farmaceutice administrate sau ale modului de administrare trebuie făcute numai sub atenta supraveghere a medicului specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu este recomandată utilizarea Tacforius la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza datelor insuficiente referitoare la siguranță și/sau eficacitate.

Nu sunt încă disponibile date clinice referitoare la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare prelungită a tacrolimusului în cazul rejetului de alogrefă rezistent la tratamentul cu alte medicamente imunosupresoare, la pacienții adulți.

Nu sunt încă disponibile date clinice referitoare la forma farmaceutică cu eliberare prelungită a tacrolimusului pentru profilaxia rejetului de grefă la adulții cu alogrefă cardiacă.

În perioada inițială post-transplant trebuie efectuată monitorizarea de rutină a următorilor parametri: tensiunea arterială, ECG, statusul neurologic și vizual, glicemia în condiții de repaus alimentar, electroliții (în special potasiul), testele funcționale hepatice și renale, parametrii hematologici, probele de coagulare și proteinele plasmatice. Dacă se decelează modificări clinic semnificative, se va avea în vedere ajustarea schemei de tratament imunosupresor.

Substanțe cu potențial de interacțiune

Inhibitorii sau inductorii CYP3A4 pot fi administrați concomitent cu tacrolimus doar după consultarea unui medic specialist în transplant, din cauza potențialului de interacțiuni medicamentoase, care pot avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv rejetul grefei sau toxicitate (vezi pct. 4.5).

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 poate crește concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate, neurotoxicitate și prelungirea intervalului QT. Se recomandă evitarea administrării de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină, claritromicină sau josamicină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant pentru ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expunerii sistemice similare. Funcția renală, ECG inclusiv intervalul QT și starea clinică a pacientului trebuie de asemenea monitorizate îndeaproape.

Ajustarea dozelor trebuie realizată în funcție de situația fiecărui pacient în parte. Poate fi necesară reducerea imediată a dozei la momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inhibitorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus subterapeutice și, de aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

Inductori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate crește riscul rejetului de alogrefă. Se recomandă evitarea administrării de inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, fenitoină, carbamazepină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, pentru ajustarea corespunzătoare a dozelor de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expunerii sistemice similare. Funcția grefei trebuie, de asemenea, monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inductorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus supratherapeutice. De aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

Glicoproteina P

Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a tacrolimusului cu medicamente care inhibă glicoproteina P, întrucât poate apărea o creștere a concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului. Concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizate. Poate fi necesară o ajustare a dozei de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Preparate din plante

Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau alte preparate din plante trebuie evitate pe parcursul tratamentului cu tacrolimus, datorită riscului de producere a unor interacțiuni ce pot duce fie la o scădere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus și un efect clinic redus al tacrolimusului, fie la o creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus și risc de toxicitate al tacrolimusului (vezi pct. 4.5).

Alte interacțiuni

Se recomandă evitarea administrării asociate de tacrolimus și ciclosporină, iar administrarea de tacrolimus la pacienți tratați anterior cu ciclosporină trebuie să se facă cu prudență (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Se recomandă evitarea aportului crescut de potasiu și a diureticelor care economisesc potasiu (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi neurotoxice poate crește riscul de apariție a acestor efecte (vezi pct. 4.5).

Vaccinarea

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare; de aceea, este posibil ca vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus să fie mai puțin eficace. Trebuie evitată administrarea vaccinurilor vii atenuate.

Nefrotoxicitatea

Tacrolimus poate duce la insuficiență a funcției renale la pacienții post-transplant. Insuficiența renală acută fără intervenție activă poate evolua spre insuficiență renală cronică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece poate fi necesară reducerea dozei de tacrolimus. Riscul de nefrotoxicitate poate crește atunci când tacrolimus este administrat concomitent cu medicamente asociate cu nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5). Se recomandă evitarea administrării de tacrolimus concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect nefrototoxic. Atunci când administrarea concomitentă nu poate fi evitată, concentrația sanguină minimă de tacrolimus și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape și, dacă apare nefrotoxicitate, trebuie avută în vedere reducerea dozelor.

Tulburări gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală a fost raportată la pacienții tratați cu tacrolimus. Având în vedere că perforarea gastro-intestinală este un eveniment medical important, care poate determina o situație care să pună viața în pericol sau gravă, trebuie avut în vedere tratamentul corespunzător imediat după apariția unor simptome sau semne suspecte.

Întrucât concentrațiile sanguine de tacrolimus se pot modifica semnificativ în timpul episoadelor de diaree, se recomandă monitorizarea suplimentară a concentrației sanguine de tacrolimus pe durata acestor episoade.

Afecțiuni cardiace

În cazul pacienților tratați cu tacrolimus cu eliberare imediată s-a observat rareori prezența hipertrofiei ventriculare sau septale, raportate drept cardiomiopatie, iar acestea pot apărea și în cazul tacrolimus cu eliberare prelungită. Majoritatea cazurilor au fost reversibile, apărând în special la valori ale concentrației sanguine minime de tacrolimus mult mai mari decât concentrațiile maxime recomandate. La creșterea riscului de apariție a unor asemenea afecțiuni au mai fost implicați următorii factori: afecțiune cardiacă preexistentă, tratament corticosteroid, hipertensiune arterială, disfuncție renală sau hepatică, infecțiile, supraîncărcare lichidiană și edeme. În consecință, pacienții cu risc care urmează tratament imunosupresor agresiv, trebuie monitorizați ecocardiografic sau ECG, pre- și postransplant (de exemplu inițial, la 3 luni, apoi la 9 - 12 luni). Dacă apar anomalii, se recomandă reducerea dozei de Tacforius sau, eventual, schimbarea medicamentului imunosupresor. Tacrolimus poate prelungi intervalul QT și poate determina apariția torsadei vârfurilor. Este necesară adoptarea unei atitudini prudente în cazul pacienților cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv pacienții cu istoric personal sau familial de sindrom de interval QT prelungit, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii și dezechilibre electrolitice. De asemenea, trebuie acționat cu prudență în cazul pacienților cu suspiciune sau diagnostic de sindrom de interval QT prelungit congenital sau dobândit sau al celor care utilizează concomitent medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT, inducere a dezechilibrelor electrolitice sau creștere a expunerii la tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni limfoproliferative sau maligne

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția de afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB) și alte afecțiuni maligne, inclusiv cancere cutanate și sarcom Kaposi (vezi pct. 4.8).

O asociere de imunosupresoare cum sunt anticorpii antilinfocitari (de exemplu basiliximab, daclizumab) administrați concomitent crește riscul de apariție a afecțiunilor limfoproliferative asociate cu VEB. La pacienții cu antigenul capsidic viral (ACV) VEB-negativ s-a raportat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. De aceea, la acest grup de pacienți, serologia antigenului capsidic viral al virusului Epstein-Barr (ACV-VEB) trebuie stabilită înaintea începerii tratamentului cu Tacforius. Se recomandă monitorizarea cu atenție a ACV-PCR în cursul tratamentului. Pozitivarea VEB-PCR poate persista luni de zile și nu este *per se* un indicator al afecțiunii limfoproliferative sau al limfomului.

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția sarcomului Kaposi, inclusiv cazuri cu forme agresive ale bolii și evoluție letală. În unele cazuri a fost observată remisia sarcomului Kaposi după reducerea intensității imunosupresiei.

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare, datorită riscului de apariție a afecțiunilor maligne cutanate, se recomandă evitarea expunerii la soare și la radiații ultraviolete, prin aplicarea unor măsuri fotoprotectoare, purtarea de haine de protecție și utilizarea cremelor cu indice fotoprotector mare.

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare puternice, nu se cunoaște riscul declanșării unor neoplazii secundare.

Infecții, inclusiv infecții oportuniste

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv tacrolimus, prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice), de exemplu infecție cu CMV, nefropatia asociată cu virusul BK și leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC. Pacienții au, de asemenea, un risc crescut de infecții de tip hepatite virale (de exemplu, reactivarea hepatitei B și C și infecție de novo, precum și hepatită E, care

poate deveni cronică). Aceste infecții sunt frecvent datorate unei imunosupresii majore totale și pot determina afecțiuni grave sau letale inclusiv rejetul de grefă pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții cu imunosupresie la care apar deteriorare a funcției hepatice sau funcției renale sau simptome neurologice. Prevenția și abordarea terapeutică trebuie să corespundă ghidurilor clinice adecvate.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR). În cazul în care la pacienții care urmează tratament cu tacrolimus apar simptome care să indice apariția SEPR, cum sunt cefalee, alterarea statusului mental, convulsii și tulburări vizuale, se recomandă efectuarea unor investigații radiologice suplimentare (de exemplu IRM). Dacă este diagnosticat SEPR se recomandă controlul adecvat al tensiunii arteriale și al convulsiilor și oprirea imediată a tratamentului sistemic cu tacrolimus. Majoritatea pacienților se refac complet după administrarea măsurilor adecvate.

Tulburări oculare

Tulburările oculare, progresând uneori până la pierderea vederii, au fost raportate la pacienții tratați cu tacrolimus. În unele cazuri a fost raportată rezolvarea problemelor atunci când s-a trecut pe imunosupresie alternativă. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze modificările în acuitatea vizuală, vederea culorilor, vedere încețoșată sau defect de câmp vizual, iar în astfel de cazuri, evaluarea promptă este recomandată cu trimiterea la un oftalmolog, după caz.

Microangiopatie trombotică (MAT) (inclusiv sindrom hemolitic uremic (SHU) și purpură trombotică trombocitopenică (PTT))

La pacienții care prezintă anemie hemolitică, trombocitopenie, fatigabilitate, manifestări neurologice fluctuante, insuficiență renală și febră, trebuie luat în considerare diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU), care determină uneori insuficiență renală sau evoluție letală. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesar un tratament prompt, iar întreruperea tratamentului cu tacrolimus trebuie luată în considerare, la aprecierea medicului curant.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv sindrom hemolitic uremic și purpură trombotică trombocitopenică).

Aplazia eritrocitară pură

La pacienții tratați cu tacrolimus s-au raportat cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP). Toți acești pacienți prezentau factori de risc pentru AEP, cum ar fi infecție cu parvo-virusul B19, afecțiuni preexistente sau medicație concomitentă asociată cu AEP.

Grupe speciale de pacienți

Există experiență limitată în cazul pacienților care nu sunt de rasă albă și al pacienților cu risc imunologic crescut (de exemplu cu transplant repetat, dovezi privind prezența unui set de anticorpi reactivi (panel reactive antibodies, PRA)).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

Excipienți

- Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

- *Ponceau 4R*
Acesta poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni metabolice

Tacrolimusul disponibil pe cale sistemică este metabolizat hepatic de către CYP3A4. Există și dovezi ale metabolizării gastro-intestinale, de către CYP3A4, în peretele intestinal. Utilizarea concomitentă a unor medicamente sau preparate din plante cunoscute pentru efectul lor inhibitor sau inductor asupra CYP3A4 poate influența metabolizarea tacrolimusului, crescând sau scăzând, prin urmare, concentrațiile sanguine ale acestuia. În mod similar, întreruperea administrării acestor medicamente sau preparate din plante poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, și, prin urmare, concentrațiile sanguine de tacrolimus.

Studiile farmacocinetice au arătat că aceste creșteri ale concentrațiilor sanguine de tacrolimus observate în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 sunt în principal rezultatul creșterii biodisponibilității orale a tacrolimusului datorită inhibării metabolizării la nivel gastrointestinal. Efectele asupra clearance-ului hepatic sunt mai puțin pronunțate.

Dacă se administrează concomitent substanțe care pot influența metabolizarea prin CYP3A, se recomandă cu insistență monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, precum și monitorizarea funcției grefei, a intervalului QT prelungit (prin ECG), a efectelor la nivel renal și a altor reacții adverse, inclusiv neurotoxicitate, cu ajustarea corespunzătoare sau întreruperea administrării dozei de tacrolimus, pentru menținerea unei expunerii similare (vezi pct. 4.2 și 4.4). În mod similar, pacienții trebuie atent monitorizați atunci când tacrolimus este utilizat concomitent cu mai multe substanțe care pot influența CYP3A4, având în vedere faptul că efectele expunerii la tacrolimus pot fi amplificate sau scăzute.

Medicamentele care influențează tacrolimus sunt prezentate în tabelul de mai jos. Exemplele de interacțiuni cu alte medicamente nu sunt complete sau exhaustive. Prin urmare, este necesară studierea atentă a etichetei fiecărui medicament administrat concomitent cu tacrolimus, pentru informații referitoare la calea de metabolizare și modalitățile de interacțiune, potențialele riscuri și măsurile specifice care trebuie luate în cazul administrării concomitente.

Medicamente care au efect asupra tacrolimus.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Grepfrut sau suc de grepfrut	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și poate crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) (vezi pct 4.4).	Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut
Ciclosporină	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive.	Utilizarea simultană a ciclosporinei și tacrolimusului trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice: aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicină, sulfametoxazol + trimetoprim, AINS, ganciclovir, aciclovir, amfotericină B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Pot crește efectele nefrotoxice sau neurotoxice ale tacrolimusului.	Se recomandă evitarea administrării concomitente de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se monitorizează funcția renală și alte reacții adverse și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.
Inhibitori puternici ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, telitromicină, troleandomicină, claritromicină, josamicină), inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibitori de protează HCV (de exemplu, telaprevir, boceprevir și combinația de ombitasvir și paritaprevir cu ritonavir, atunci când este utilizată cu și fără dasabuvir), nefazodonă, potențatorul farmacocinetic cobicistat și inhibitorii tirozin kinazei idelalisib, ceritinib. S-au observat, de asemenea, interacțiuni puternice cu antibioticul macrolid eritromicină.	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, nefrotoxicitate, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT), ceea ce implică necesitatea unei monitorizări atente (vezi pct. 4.4). O creștere rapidă și bruscă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea, chiar și la 1-3 zile de la administrarea concomitentă, în pofida faptului că doza de tacrolimus a fost prompt redusă. Expunerea globală la tacrolimus poate crește > 5 ori. Când sunt administrate concomitent combinații cu ritonavir, expunerea la tacrolimus poate crește > 50 ori. Aproape toți pacienții pot necesita o reducere a dozei de tacrolimus și poate fi necesară, de asemenea, întreruperea temporară a administrării de tacrolimus. Efectul asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate persista mai multe zile după încetarea administrării concomitente.	Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, nu poate fi evitată, se va lua în considerare omiterea dozei de tacrolimus în ziua în care este inițiată administrarea unui inhibitor puternic al CYP3A4. Se reia administrarea de tacrolimus a doua zi, la o doză redusă, pe baza concentrațiilor sanguine de tacrolimus. Modificările dozei și/sau frecvenței de administrare trebuie realizate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după caz, în funcție de concentrațiile sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului (începând cu primele zile de administrare concomitentă), monitorizate pe parcursul acestuia și re-evaluate la și după terminarea utilizării de inhibitor CYP3A4. După terminarea administrării, doza și frecvența administrării adecvate de tacrolimus trebuie să fie ghidate de concentrațiile sanguine de tacrolimus. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, azitromicină), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, nifedipină, nicardipină, diltiazem, verapamil), amiodaronă, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, medicamentele antivirale pentru VHC elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir, medicamentul antiviral pentru CMV letermovir și inhibitorii tirozin kinazei nilotinib, crizotinib, imatinib, precum și preparatele din plante (chinezești) care conțin extracte de <i>Schisandra sphenanthera</i>	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) (vezi pct. 4.4). Poate apărea o creștere rapidă a concentrației sanguine de tacrolimus.	Se monitorizează frecvent concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral, începând din primele zile de administrare concomitentă. Dacă este necesar, se reduce doza de tacrolimus (vezi pct. 4.2). Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.
<i>In vitro</i> s-a demonstrat că următoarele substanțe sunt potențiali inhibitori ai metabolizării tacrolimusului: bromocriptină, cortizon, dapsonă, ergotamină, gestoden, lidocaină, mefenitoină, midazolam, nilvadipină, noretisteronă, chinidină, tamoxifen.	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) (vezi pct. 4.4).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se reduce doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inductori puternici ai CYP3A4: rifampicină, fenitoină, carbamazepină, apalutamidă, enzalutamidă, mitotan sau sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet (vezi pct. 4.4). Efectul maxim asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea în decurs de 1-2 săptămâni de la începutul administrării concomitente. Efectul poate persista 1-2 săptămâni după terminarea tratamentului.	Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, pacienții ar putea necesita o creștere a dozei de tacrolimus. Modificările dozei de tacrolimus trebuie efectuate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după cum este necesar, pe baza concentrațiilor sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului, monitorizate frecvent pe parcursul acestuia (începând cu primele zile) și re-evaluate la și după terminarea administrării de inductor al CYP3A4. După terminarea administrării inductorului CYP3A4 doza de tacrolimus trebuie ajustată treptat. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Inductori moderați ai CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazidă, rifabutină, efavirenz, etravirină, nevirapină; inductori slabi ai CYP3A4: flucloxacilină	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet (vezi pct. 4.4).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Caspofungină	Poate scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet. Mecanismul de interacțiune nu a fost confirmat.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Canabidiol (inhibitor de gp-P)	Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului în timpul utilizării concomitente a tacrolimusului cu canabidiol. Acest lucru poate fi determinat de inhibarea glicoproteinei P la nivel intestinal, ducând la biodisponibilitatea crescută a tacrolimusului.	Tacrolimusul și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizând cu atenție reacțiile adverse. Se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale tacrolimusului și se va ajusta doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Medicamente cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatică, de exemplu: AINS, anticoagulante orale sau antidiabetice orale	Tacrolimus se leagă extensiv de proteinele plasmatică. Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte substanțe active cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatică.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2).
Agenți prokinetici: metoclopramidă, cimetidină și hidroxid de magneziu-aluminiu	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.
Dozele de întreținere de corticosteroizi	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet (vezi pct. 4.4).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar (vezi pct. 4.2). Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Doze mari de prednisolon sau metilprednisolon	Pot afecta concentrațiile sanguine de tacrolimus (creștere sau scădere) atunci când sunt administrate în tratamentul rejetei acute.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.
Terapie cu medicamente cu acțiune antivirală directă (DAA)	Poate influența farmacocinetica tacrolimusului, din cauza modificărilor funcției hepatice care au loc în timpul terapiei DAA, asociate clearance-ului virusului hepatitic. Poate apărea o scădere a concentrației sanguine de tacrolimus. Cu toate acestea, potențialul de inhibare a CYP3A4 al unor medicamente DAA poate contracara acest efect sau duce la creșterea concentrațiilor sanguine de tacrolimus.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar, pentru a asigura eficacitate și siguranță continuă.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv sindrom hemolitic uremic și purpură trombotică trombocitopenică) (vezi pct. 4.4).

Deoarece tratamentul cu tacrolimus poate fi asociat cu hiperpotasemie sau poate accentua o hiperpotasemie preexistentă, trebuie evitat aportul crescut de potasiu sau administrarea de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, amilorid, triamteren sau spironolactonă) (vezi pct. 4.4). Se impune prudență atunci când tacrolimus se administrează concomitent cu alte medicamente care cresc valoarea potasemiei, cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, similar cu amilorid. Se recomandă monitorizarea atentă a valorii potasemiei.

Efectul tacrolimusului asupra metabolizării altor medicamente

Tacrolimus este un cunoscut inhibitor al CYP3A4; astfel, utilizarea lui concomitent cu alte medicamente, despre care se știe că sunt metabolizate de CYP3A4, poate afecta metabolizarea acestora. Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei este crescut când se administrează concomitent cu tacrolimus. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive. De aceea, nu se recomandă administrarea asociată a ciclosporinei și a tacrolimusului și se impune prudență când se administrează tacrolimus la pacienții cărora li s-a administrat anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a demonstrat că tacrolimus crește concentrația sanguină a fenitoiniei.

Întrucât tacrolimus poate reduce clearance-ul anticoncepționalelor steroidiene, crescând expunerea hormonală, o atenție deosebită trebuie acordată luării deciziilor legate de tratamentul contraceptiv. Sunt disponibile date limitate privind interacțiunea dintre tacrolimus și statine. Datele clinice sugerează că farmacocinetica statinelor este, în mare măsură, neinfluențată de administrarea concomitentă a tacrolimusului.

O serie de studii efectuate pe animale au demonstrat că tacrolimus poate să reducă clearance-ul și să prelungească timpul de înjumătățire plasmatică al pentobarbitalului și al antipirinei.

Acid micofenolic

Se recomandă prudență atunci când se trece de la terapia asociată cu ciclosporină, care interferează cu recircularea enterohepatică a acidului micofenolic, la tacrolimus, care nu are acest efect, deoarece acest lucru poate determina modificări ale expunerii la acidul micofenolic. Substanțele active care interferează cu ciclul enterohepatic al acidului micofenolic au potențialul de a reduce concentrația plasmatică și eficacitatea acidului micofenolic. Monitorizarea terapeutică a medicamentului acid micofenolic poate fi adecvată atunci când se trece de la ciclosporină la tacrolimus sau invers.

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare; de aceea este posibil ca vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus să fie mai puțin eficace. Se recomandă evitarea utilizării vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele obținute la femei arată că tacrolimus traversează placenta. Există un risc de hiperpotasemie la nou născut (de exemplu, la nou născut incidența este 7,2%, adică 8 din 111), care are tendință de normalizare spontană. La femeile gravide tratamentul cu tacrolimus poate fi luat în considerare când nu sunt disponibile alte soluții mai sigure și când beneficiul urmărit justifică potențialele riscuri asupra fătului. În caz de expunere *in utero*, se recomandă monitorizarea nou-născuților pentru potențialele reacții adverse ale tacrolimusului (în special efecte renale).

Rezultate dintr-un studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare [EUPAS37025]

Un studiu de siguranță post-autorizare a analizat 2 905 de sarcini provenind din registrul internațional de transplant în cursul sarcinii (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) pentru a determina evoluția la femeia aflată în tratament cu tacrolimus (383 raportate prospectiv, care au inclus 247 de paciente cu transplant renal și 136 de paciente cu transplant hepatic) și cu alte imunosupresoare. Pe baza datelor limitate (289 de sarcini cu raportare prospectivă cu expunere la tacrolimus în primul

trimestru), rezultatele studiului nu au indicat un risc crescut de malformații majore. O prevalență mai mare a avorturilor spontane a fost observată la femei aflate în tratament cu tacrolimus comparativ cu cele aflate în tratament cu imunosupresoare alternative. La pacientele cu transplant renal a existat de asemenea o prevalență mai mare a preeclampsiei la femei aflate în tratament cu tacrolimus. Cu toate acestea, per total, dovezile nu au fost suficiente pentru a emite concluzii privind riscul în aceste situații. 45%-55% dintre pacientele cu transplant renal și hepatic cu expunere la tacrolimus au născut prematur copii vii, iar dintre aceștia 75%-85% au avut greutate normală la naștere pentru vârsta gestațională. Rezultate similare au fost observate pentru alte imunosupresoare deși concluziile au fost restrânse de dovezile limitate.

La șobolani și iepuri tacrolimus a cauzat toxicitate embriofetală la doze demonstrate a fi toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele obținute la om demonstrează că tacrolimusul este excretat în laptele uman. Întrucât nu pot fi excluse efectele nocive asupra nou-născutului, femeile nu trebuie să alăpteze pe durata tratamentului cu Tacforius.

Fertilitatea

La șobolani s-a constatat un efect negativ al tacrolimusului asupra fertilității masculine sub forma reducerii motilității și a numărului de spermatozoizi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tacrolimusul poate induce tulburări de vedere și neurologice. Acest efect poate fi accentuat dacă tacrolimusul se administrează concomitent cu alcool etilic.

Nu au fost efectuate studii asupra efectelor tacrolimusului (Tacforius) asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Având în vedere afecțiunea de bază și administrarea simultană a mai multor medicamente, profilul reacțiilor adverse asociate medicamentelor imunosupresoare este, deseori, dificil de stabilit.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (apărând la > 10% dintre pacienți) sunt tremorul, alterarea funcției renale, hiperglicemie, diabet zaharat, hiperpotasemie, infecții, hipertensiune arterială și insomnie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită ca fiind următoarea: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Similar altor medicamente imunosupresoare potente, pacienții tratați cu tacrolimus au frecvent un risc crescut de infecții (virale, bacteriene, fungice, protozoarice). Evoluția unor infecții preexistente poate fi agravată. Pot apărea atât infecții generalizate cât și localizate.

La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită, au fost raportate atât cazuri de infecție cu CMV, nefropatie asociată cu infecții cu virusul BK, cât și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă asociată cu infecții cu virusul JC.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare au un risc crescut de a dezvolta tumori maligne. Tratatamentul cu tacrolimus a fost asociat cu dezvoltarea de tumori benigne dar și maligne, inclusiv afecțiuni limfoproliferative asociate cu VEB, tumori maligne cutanate și sarcom Kaposi.

Tulburări hematologice și limfatice

frecvente:	anemie, trombocitopenie, leucopenie, anomalii ale analizelor eritrocitelor, leucocitoză
mai puțin frecvente:	coagulopatii, pancitopenie, neutropenie, probe de coagulare și de sângerare anormale, microangiopatie trombotică
rare:	purpură trombotică trombocitopenică, hipoprotrombinemie
cu frecvență necunoscută:	aplazie eritrocitară pură, agranulocitoză, anemie hemolitică, neutropenie febrilă

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost observate reacții alergice și anafilactoidale la pacienții aflați în tratament cu tacrolimus (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

rare:	hirsutism
-------	-----------

Tulburări metabolice și de nutriție

foarte frecvente:	diabet zaharat, hiperglicemie, hiperpotasemie
frecvente:	acidoză metabolică, alte diselectrolitemii, hiponatremie, supraîncărcare lichidiană, hiperuricemie, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipocalcemie, scădere a poftelor de mâncare, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, hipofosfatemie
mai puțin frecvente:	deshidratare, hipoglicemie, hipoproteinemie, hiperfosfatemie

Tulburări psihice

foarte frecvente:	insomnie
frecvente:	confuzie și dezorientare, depresie, simptome de anxietate, halucinații și tulburări mintale, dispoziție depresivă, tulburări și afecțiuni ale stării de dispoziție, coșmaruri
mai puțin frecvente:	tulburări psihotice

Tulburări ale sistemului nervos

foarte frecvente:	cefalee, tremor
frecvente:	tulburări ale sistemului nervos, convulsii, tulburări ale stării de conștiință, neuropatie periferică, amețeli, parestezii și disestezii, afectarea scrisului
mai puțin frecvente:	encefalopatie, hemoragii la nivelul sistemului nervos central și accidente vasculare cerebrale, comă, afectare a vorbirii și a limbajului, paralizii și pareze, amnezie
rare:	hipertonie
foarte rare:	miastenie
cu frecvență necunoscută:	sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Tulburări oculare

frecvente:	tulburări oculare, vedere încețoșată, fotofobie
mai puțin frecvente:	cataractă
rare:	cecitate

cu frecvență necunoscută: neuropatie optică

Tulburări acustice și vestibulare

frecvente:	tinitus
mai puțin frecvente:	hipoacuzie
rare:	surditate neurosenzorială
foarte rare:	afectare a auzului

Tulburări cardiace

frecvente:	boală coronariană ischemică, tahicardie
mai puțin frecvente:	insuficiență cardiacă, aritmii ventriculare și stop cardiac, aritmii supraventriculare, cardiomiopatie, hipertrofie ventriculară, palpitații
rare:	pericardită exsudativă
foarte rare:	torsada vârfurilor

Tulburări vasculare

foarte frecvente:	hipertensiune arterială
frecvente:	evenimente tromboembolice și ischemice, afecțiuni hipotensive de cauză vasculară, hemoragii, afecțiuni vasculare periferice
puțin frecvente:	tromboză venoasă profundă a membrelor, șoc, infarct

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

frecvente:	boli pulmonare parenchimotoase, dispnee, pleurezie, tuse, faringită, congestie și inflamație nazală
mai puțin frecvente:	insuficiență respiratorie, boli de tract respirator, astm bronșic
rare:	sindrom de detresă respiratorie acută

Tulburări gastro-intestinale

foarte frecvente:	diaree, greață
frecvente:	semne și simptome gastro-intestinale, vărsături, dureri gastro-intestinale și abdominale, afecțiuni inflamatorii gastro-intestinale, hemoragie gastro-intestinală, ulceratii și perforare gastro-intestinală, ascită, stomatită și ulceratii, constipație, semne și simptome de dispepsie, flatulență, balonare și distensie, scaune de consistență scăzută
mai puțin frecvente:	pancreatită acută și cronică, ileus paralytic, sindrom de reflux gastroesofagian, evacuare gastrică dificilă
rare:	pseudochist pancreatic, subileus

Tulburări hepatobiliare

rare:	afecțiuni ale căilor biliare, leziuni hepatocelulare și hepatită, coleastă și icter, boală veno-ocluzivă hepatică, tromboză de arteră hepatică
foarte rare:	insuficiență hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

frecvente:	erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie, acnee, hipersudorație
mai puțin frecvente:	dermatită, fotosensibilitate
rare:	necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell)
foarte rare:	sindrom Stevens-Johnson

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

frecvente:	artralgie, dorsalgie, spasme musculare, dureri la nivelul extremităților
mai puțin frecvente:	tulburări articulare
rare:	diminuare a mobilității

Tulburări renale și ale căilor urinare

foarte frecvente:	alterare a funcției renale
-------------------	----------------------------

frecvente:	insuficiență renală, insuficiență renală acută, nefropatie toxică, necroză tubulară renală, anomalii urinare, oligurie, simptome vezicale și uretrale
mai puțin frecvente:	sindrom hemolitic uremic, anurie
foarte rare:	nefropatie, cistită hemoragică

Tulburări ale aparatului genital și sânului

mai puțin frecvente:	dismenoree și hemoragie uterină
----------------------	---------------------------------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

frecvente:	tulburări febrile, durere și disconfort, astenie, edem, tulburări de percepere a temperaturii corpului
mai puțin frecvente:	afecțiuni asemănătoare gripei, nervozitate, senzație de anormalitate, insuficiență multiplă de organe, senzație de presiune toracică, intoleranță la temperatura mediului
rare:	lipotimie, ulcer, constricție toracică, sete
foarte rare:	creșterea volumului țesutului adipos

Investigații diagnostice

foarte frecvente:	valori anormale ale testelor care investighează funcția hepatică
frecvente:	creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creștere ponderală
mai puțin frecvente:	creștere a amilazemiei, modificări pe ECG, valori anormale ale frecvenței cardiace și pulsului, scădere ponderală, creștere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei
foarte rare:	modificări vizibile ecocardiografic, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

frecvente:	disfuncție primară a grefei
------------	-----------------------------

S-au observat erori de medicație, incluzând trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus. S-a raportat un număr asociat de cazuri de rejet al organului transplantat (frecvența de apariție a acestora nu a putut fi stabilită din datele disponibile).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Durerea la nivelul extremităților a fost descrisă într-o serie de rapoarte de caz publicate ca parte a sindromului de durere indus de calcineurină-inhibitor (CIPS). Acesta prezintă, de obicei, o durere bilatelară, severă și simetrică, ascendentă în extremitățile inferioare și poate fi asociată cu niveluri supra-terapeutice de tacrolimus. Sindromul poate răspunde la reducerea dozei de tacrolimus. În unele cazuri, a fost necesară trecerea la o imunosupresie alternativă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența legată de supradozaj este limitată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj accidental cu tacrolimus; simptomele au inclus tremor, cefalee, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie și creșterile concentrațiilor serice de uree, creatinină și alanil-aminotransferază.

Nu este disponibil niciun antidot specific pentru tratamentul cu tacrolimus. În caz de supradozaj, trebuie asigurate măsuri suportive generale și tratament simptomatic.

Datorită greutatei moleculare crescute, a hidrosolubilității scăzute și a legării extensive de eritrocite și de proteinele plasmatică, se anticipează că tacrolimus nu poate fi dializat. La câteva cazuri izolate de pacienți cu valori ale concentrațiilor plasmatică foarte mari, au fost efectuate cu succes proceduri de hemofiltrare sau hemodiafiltrare, pentru reducerea concentrațiilor toxice. În cazurile de intoxicație orală, lavajul gastric și/sau utilizarea de absorbant (precum cărbunele activat) pot fi de folos, dacă sunt efectuate imediat după administrare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de calcineurină, codul ATC: L04AD02

Mecanism de acțiune

La nivel molecular, efectele tacrolimusului par a fi mediate prin legarea de o proteină citozolică (FKBP12), responsabilă de acumularea intracelulară a compusului. Complexul FKBP12-tacrolimus se leagă specific și competitiv de calcineurină și o inhibă. Astfel este inhibată calea de transducție calciu-dependentă a semnalului limfocitelor T, prevenind transcripția unui set distinct de gene care codifică citokinele.

Tacrolimusul este un medicament imunosupresor de potență ridicată, a cărei acțiune a fost demonstrată experimental atât *in vitro* cât și *in vivo*.

În particular, tacrolimusul inhibă formarea limfocitelor citotoxice, care sunt, în principal, responsabile de rejetele grefe. Tacrolimus inhibă activarea limfocitelor T și proliferarea limfocitelor B dependente de limfocitele T helper, precum și formarea limfokinelor (precum interleukinele 2, 3 și γ -interferon) și expresia receptorului pentru interleukina 2.

Rezultate din studiile clinice în care s-au administrat o dată pe zi capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită

Transplant hepatic

Eficacitatea și siguranța capsulelor de tacrolimus cu eliberare prelungită și ale capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată au fost comparate la 471 de pacienți la care s-a efectuat transplant hepatic, tratați *de novo* cu aceste medicamente, ambele în asociere cu corticosteroizi. Rata de apariție a episoadelor de rejet acut confirmat bioptic în primele 24 de săptămâni de tratament post-transplant a fost de 32,6% în grupul de pacienți tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită (N = 237), și de 29,3% în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată (N = 234). Diferența de tratament (capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită – capsule de tacrolimus cu eliberare imediată) a fost de 3,3% (interval de încredere 95% [-5,7%, 12,3%]). Rata de supraviețuire a pacienților la 12 luni post-transplant a fost de 89,2% pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită și de 90,8% pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată; în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită s-au înregistrat 25 de pacienți decedați (14 femei, 11 bărbați) și în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată s-au înregistrat 24 de pacienți decedați (5 femei, 19 bărbați). Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 85,3% în cazul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită și de 85,6% în cazul celor tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată.

Transplant renal

Eficacitatea și siguranța capsulelor de tacrolimus cu eliberare prelungită și ale capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată au fost comparate la 667 de pacienți la care s-a efectuat transplant renal, tratați *de novo* cu aceste medicamente, ambele în asociere cu micofenolat de mofetil (MMF) și corticosteroizi. Rata de apariție a episoadelor de rejet acut confirmat bioptic în primele 24 de

săptămâni de tratament post-transplant a fost de 18,6% în grupul de pacienți tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată (N = 331) și de 14,9% în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată (N = 336). Diferența de tratament (capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită – capsule de tacrolimus cu eliberare imediată) a fost de 3,8% (interval de încredere 95% [-2,1%, 9,6%]). Rata de supraviețuire a pacienților la 12 luni post-transplant a fost de 96,9% pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită și de 97,5% pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată; în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită s-au înregistrat 10 pacienți decedați (3 femei, 7 bărbați) și în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată s-au înregistrat 8 pacienți decedați (3 femei, 5 bărbați). Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 91,5% în cazul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită și de 92,8% în cazul celor tratați cu capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată.

Eficacitatea și siguranța utilizării capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată, ale ciclosporinei și ale capsulelor de tacrolimus cu eliberare prelungită au fost comparate la 638 de pacienți la care s-a efectuat transplant renal, tratați *de novo* cu aceste medicamente, toate fiind administrate în asociere cu inducție de anticorpi de tipul basiliximab, MMF și corticosteroizi. Incidența de apariție a eșecurilor terapeutice la 12 luni post-transplant (definite prin deces, pierderea grefei, rejet acut al grefei confirmat biptic sau lipsa evaluării prin neprezentarea pacientului) a fost de 14,0% în grupul de pacienți tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită (N = 214), 15,1% în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată (N = 212) și de 17,0% în grupul pacienților tratați cu ciclosporină (N = 212). Diferența de tratament (capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită – ciclosporină) a fost de -3,0% (interval de încredere 95,2% [-9,9%, 4,0%]) pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită comparativ cu ciclosporină și de -1,9% (capsule de tacrolimus cu eliberare imediată - ciclosporină) (interval de încredere 95,2% [-8,9%, 5,2%]) pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată comparativ cu ciclosporină. Rata de supraviețuire a pacienților la 12 luni post-transplant a fost de 98,6% pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare prelungită, de 95,7% pentru capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată și de 97,6% pentru ciclosporină; în grupul pacienților tratați cu Tacforius s-au înregistrat 3 pacienți decedați (toți bărbați), în grupul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată s-au înregistrat 10 pacienți decedați (3 femei, 7 bărbați) și în grupul pacienților tratați cu ciclosporină s-au înregistrat 6 pacienți decedați (3 femei, 3 bărbați). Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 96,7% în cazul pacienților tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare prelungită, de 92,9% în cazul celor tratați cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată și de 95,7% în cazul pacienților tratați cu ciclosporină.

Eficacitatea și siguranța clinică ale capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi în transplante primare de organ

Într-un studiu prospectiv publicat au fost analizate capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată cu administrare orală ca imunosupresor primar, la aproximativ 175 pacienți cu transplant pulmonar, 475 bolnavi cu transplant pancreatic și 630 pacienți cu transplant intestinal. Profilul global de siguranță al capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată administrate pe cale orală, în aceste studii, pare să fie similar cu cel raportat în studiile mari, în care capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată au fost folosite ca tratament primar la pacienți cu transplant hepatic, renal sau cardiac. Rezultatele celor mai importante studii sunt sintetizate mai jos.

Transplant pulmonar

Analiza interimară a unui recent studiu multicentric în care s-au administrat capsule de tacrolimus cu eliberare imediată pe cale orală a cuprins 110 pacienți care au fost repartizați randomizat 1:1, fie în grupul de pacienți tratați cu tacrolimus, fie în cel cu ciclosporină. Tacrolimus a fost administrat inițial intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,01-0,03 mg/kg și zi, sau oral, în doză de 0,05-0,3 mg/kg și zi. În primul an post-transplant s-a obținut o incidență mai mică a episoadelor de rejet acut în lotul pacienților tratați cu tacrolimus comparativ cu ciclosporină (11,5% față de 22,6%) și o incidență mai scăzută a rejetului cronic, a sindromului de bronșiolită obliterantă (2,86% față de 8,57%). Rata de supraviețuire a pacienților la un an post-transplant a fost de 80,8% în grupul tratat cu tacrolimus și de 83% în cel tratat cu ciclosporină.

Un alt studiu randomizat a cuprins 66 de pacienți tratați cu tacrolimus față de 67 de pacienți tratați cu ciclosporină.

Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,025 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,15 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 10 până la 20 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 83%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 71%, în cel cu ciclosporină, iar rata de supraviețuire la doi ani a fost de 76% și, respectiv, de 66%. Episoadele de rejet acut la 100 de pacienți-zile au fost numeric mai puține în grupul tratat cu tacrolimus (0,85 episoade) decât în cel tratat cu ciclosporină (1,09 episoade).

Bronșiolita obliterantă a apărut la 21,7% dintre pacienții din grupul tratat cu tacrolimus, comparativ cu 38,0% dintre cei din grupul tratat cu ciclosporină ($p = 0,025$). Un număr semnificativ mai mare de subiecți tratați cu ciclosporină ($n = 13$) a necesitat înlocuirea acesteia cu tacrolimus, decât numărul celor tratați cu tacrolimus, care au necesitat trecerea la tratament cu ciclosporină ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Într-un alt studiu, desfășurat în două centre, 26 de pacienți au fost repartizați randomizat în grupul tratat cu tacrolimus față de 24 de pacienți în grupul tratat cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,05 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,1-0,3 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus între 12 și 15 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 73,1%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 79,2%, în cel cu ciclosporină. Perioada fără episoade de rejet acut a fost mai lungă în lotul tratat cu tacrolimus la 6 luni (57,7% față de 45,8%) și la un an post-transplant (50% față de 33,3%) .

Cele trei studii au relevat rate similare de supraviețuire. Incidența episoadelor de rejet acut a fost numeric mai scăzută la pacienții tratați cu tacrolimus, în toate cele trei studii, iar într-unul dintre experimente a fost raportată o incidență semnificativ mai scăzută a sindromului de bronșiolită obliterantă la pacienții tratați cu tacrolimus.

Transplantul pancreatic

Un studiu multicentric cu capsule de tacrolimus cu eliberare imediată administrate pe cale orală a inclus 205 pacienți la care s-a efectuat simultan transplant renal și pancreatic și care au fost randomizați în două grupuri, unul tratat cu tacrolimus ($n=103$) și celălalt cu ciclosporină ($n=102$). Doza inițială orală de tacrolimus *per* protocol a fost de 0,2 mg/kg și zi, cu ajustarea ulterioară a dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 8 până la 15 ng/ml, până în ziua 5, și de 5 până la 10 ng/ml după luna 6 post-transplant. Supraviețuirea grefei pancreatice la un an a fost semnificativ mai mare în cazul tacrolimus: 91,3% față de 74,5% cu ciclosporină ($p < 0,0005$), în timp ce supraviețuirea grefei renale a fost similară în cele două grupuri. În total, 34 de pacienți au necesitat schimbarea tratamentului cu tacrolimus în loc de ciclosporină, în timp ce doar șase bolnavi tratați cu tacrolimus au necesitat terapii alternative.

Transplantul intestinal

Au fost publicate rezultatele unui singur studiu clinic, monocentric, care a urmărit eficacitatea capsulelor de tacrolimus cu eliberare imediată pe cale orală ca tratament primar post-transplant intestinal. Ele au arătat că rata de supraviețuire a celor 155 de pacienți (65 numai cu transplant intestinal, 75 hepatic și intestinal și 25 multivisceral) tratați cu tacrolimus și prednison a fost de 75% la un an, 54% la cinci ani și de 42% la 10 ani. În primii ani, doza inițială de tacrolimus oral a fost 0,3 mg/kg și zi. Rezultatele au fost îmbunătățite permanent, pe măsura creșterii experienței în decursul celor 11 ani. Astfel, se consideră că la ameliorarea rezultatelor de-a lungul timpului au contribuit diverse inovații, precum tehnicile de detectare precoce a infecției cu Epstein-Barr (VEB) sau VCM, augmentarea măduvei osoase, utilizarea ca adjuvant a antagonistului de interleukină-2 daclizumab, doze inițial mai scăzute de tacrolimus cu valori țintă ale concentrației minime de tacrolimus de 10 până la 15 ng/ml și, mult mai recent, iradierea grefei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

S-a demonstrat că, la om, tacrolimus poate fi absorbit la nivelul tractului gastrointestinal. Disponibilul de tacrolimus este în general rapid absorbit. Tacforius este o formă farmaceutică cu eliberare prelungită a tacrolimus, cu un profil de absorbție orală extins, cu un timp mediu de atingere a concentrației sanguine maxime (C_{max}) de aproximativ 2 ore (t_{max}).

Absorbția este variabilă și biodisponibilitatea orală a tacrolimusului (forma farmaceutică de capsule de tacrolimus cu eliberare imediată) este în intervalul 20% - 25% (cu variații individuale la adulți între 6%-43%). Biodisponibilitatea orală a capsulelor de tacrolimus cu eliberare prelungită a fost redusă când acesta a fost administrat după mese. Rata și gradul de absorbție al capsulelor de tacrolimus cu eliberare prelungită au fost reduse când acesta a fost administrat cu alimente.

Fluxul biliar nu influențează absorbția tacrolimus și, de aceea, tratamentul cu Tacforius se poate iniția pe cale orală.

Există o strânsă corelație între ASC și valorile concentrației sanguine minime la starea de echilibru ale capsulelor de tacrolimus cu eliberare prelungită. De aceea, monitorizarea acestor concentrații sanguine minime estimează fidel expunerea sistemică.

Distribuție

La om, distribuția tacrolimusului după perfuzie intravenoasă poate fi descrisă drept bifazică. În circulația sistemică, tacrolimusul se leagă strâns de eritrocite, într-un raport de distribuție de aproximativ 20:1 între sângele total/concentrația plasmatică. În plasmă, tacrolimus este legat de proteine plasmatică (> 98,8%), în special de albumina serică și de α -1-acid glicoproteina. Tacrolimus se distribuie pe scară largă în organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru în funcție de concentrația plasmatică este de aproximativ 1300 l (la subiecți sănătoși). Datele corespunzătoare pe baza sângelui total au indicat o valoare medie de 47,6 l.

Metabolizare

Tacrolimus este extensiv metabolizat hepatic, în special de izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și de izoenzima 3A5 a citocromului P450 (CYP3A5). Tacrolimus este de asemenea metabolizat considerabil la nivelul peretelui intestinal. Au fost identificați câțiva metaboliți. *In vitro* s-a demonstrat că doar unul dintre ei are o activitate imunosupresoare similară cu a tacrolimusului. Ceilalți metaboliți au o activitate imunosupresoare minimă sau absentă. În circulația sistemică, doar unul dintre metaboliții inactivi este prezent în concentrații scăzute. Prin urmare, metaboliții nu influențează activitatea farmacologică a tacrolimusului.

Eliminare

Tacrolimus este o substanță cu un clearance mic. La subiecții sănătoși, clearance-ul total mediu al organismului, estimat în funcție de concentrația în sângele total, a fost de 2,25 l/oră. La adulții cu transplant hepatic, renal sau cardiac s-au înregistrat valori de 4,1 l/oră, respectiv de 6,7 l/oră și 3,9 l/oră. Valoarea mai mare a clearance-ului observată post-transplant poate fi explicată de anumiți factori, precum valorile scăzute ale hematocritului și proteinemiei, care determină creșterea fracțiunii libere a tacrolimus sau accelerarea metabolică indusă de corticosteroizi.

Timpul de înjumătățire al tacrolimusului este lung și variabil. La subiecții sănătoși, durata medie a timpului de înjumătățire în sângele total este de aproximativ 43 ore.

După administrarea intravenoasă sau orală a tacrolimusului marcat cu ^{14}C , cea mai mare parte a radiotrasorului a fost eliminată prin fecale. Aproximativ 2% a fost eliminată prin urină. Mai puțin de 1% din tacrolimusul nemodificat a fost decelat în urină și fecale, indicând faptul că tacrolimus este metabolizat aproape complet înainte de eliminare: calea biliară este principala cale de eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rinichii și pancreasul reprezintă principalele organe afectate în studiile de toxicitate efectuate la șobolani și la babuini. La șobolani, tacrolimus a determinat efecte toxice la nivelul sistemului nervos și ochilor. După administrarea intravenoasă de tacrolimus la iepuri au fost constatate efecte cardiotoxice reversibile. Atunci când tacrolimus a fost administrat intravenos în perfuzie rapidă/bolus în doză de 0,1 până la 1,0 mg/kg, la unele specii animale a fost observată prelungirea intervalului QTc. Concentrația plasmatică maximă obținută prin administrarea acestor doze a fost mai mică de 150 mg/ml, valoare care este de peste 6 ori mai mare decât concentrația maximă plasmatică obținută în cazul administrării de capsule de tacrolimus cu eliberare imediată în cazurile clinice de transplant. La șobolani și iepuri s-a observat toxicitate embriofetală, care a fost limitată la cazurile la care s-a înregistrat toxicitate semnificativă maternă. La șobolani, funcția reproductivă a femelelor, inclusiv nașterea, a fost afectată la doze toxice, și puii au prezentat reducere a greutății la naștere, a viabilității și a creșterii. La șobolani s-a observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculilor, constând în reducerea numărului și motilității spermatozoizilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Etilceluloză
Hipromeloză 2910
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu.

Capsula

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg capsule cu eliberare prelungită

Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Gelatină

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)
Ponceau 4R (E124)
Gelatină

Cerneala de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Lecitină (soia)
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Tacrolimus nu este compatibil cu PVC (policlorură de vinil). Tuburile, seringile și alte echipamente utilizate pentru prepararea unei suspensii din conținutul Tacforius capsule trebuie să nu conțină PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

Tacforius 0,5 mg/1 mg capsule cu eliberare prelungită

2 ani

Tacforius 3 mg/5 mg capsule cu eliberare prelungită

30 luni

După deschiderea ambalajului din aluminiu: 1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din aluminiu PVC/PVDC sau blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate ambalat într-un săculeț din aluminiu cu desicant, conținând 10 capsule per blister.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30x1, 50x1 și 100x1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50, 60 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30x1, 50x1, 60x1 și 100x1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Având în vedere efectele imunosupresoare ale tacrolimusului, trebuie evitată inhalarea sau contactul direct cu pielea sau mucoasele al pulberii conținute de capsule. În cazul unui astfel de contact, se spală pielea și se clătește ochiul sau ochii afectați.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

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 capsule cu eliberare prelungită

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 capsule cu eliberare prelungită

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 capsule cu eliberare prelungită

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 decembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 5 august 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Germania

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

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

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30x1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50x1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100x1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tacforius 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SĂCULEȚ DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30x1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50x1 capsule cu eliberare prelungită
60 capsule cu eliberare prelungită
60x1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100x1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tacforius 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

SĂCULEȚ DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30x1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50x1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100x1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tacforius 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SĂCULEȚ DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și ponceau 4R. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30x1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50x1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100x1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tacforius 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SĂCULEȚ DIN ALUMINIU

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită
tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită

tacrolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tacforius și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tacforius
3. Cum să luați Tacforius
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tacforius
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tacforius și pentru ce se utilizează

Tacforius conține substanța activă tacrolimus. Este un imunosupresor. După un transplant de organ (ficat, rinichi), sistemul dumneavoastră imunitar va încerca să respingă noul organ. Tacforius este utilizat în scopul de a controla răspunsul imun, permițând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat.

Tacforius mai poate fi recomandat în caz de rejet al organului transplantat, ficat, rinichi, cord sau alt organ, când tratamentul anterior nu a putut controla răspunsul imun după transplant.

Tacforius este utilizat la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tacforius

Nu luați Tacforius

- dacă sunteți alergic la tacrolimus sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la sirolimus sau la oricare antibiotic macrolidic (de exemplu eritromicină, claritromicină, josamicină).

Atenționări și precauții

Capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată (de exemplu Tacni) și capsulele de Tacforius cu eliberare prelungită conțin substanța activă tacrolimus. Totuși capsulele de Tacforius cu eliberare prelungită se administrează o dată pe zi, iar capsulele cu eliberare imediată se administrează de două ori pe zi. Aceasta se datorează faptului că Tacforius capsule permite o eliberare prelungită (eliberare mai lentă pe o perioadă mai lungă) a tacrolimusului. Capsulele de Tacforius cu eliberare prelungită și capsulele de tacrolimus cu eliberare imediată nu se substituie reciproc.

Înainte să luați Tacforius, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă luați orice medicament menționat mai jos la paragraful „Tacforius împreună cu alte medicamente”.
- dacă aveți sau ați avut probleme hepatice.
- dacă aveți diaree de cel puțin o zi.
- dacă simțiți o durere puternică la nivel abdominal, însoțită sau nu de alte simptome, cum sunt frisoane, febră, greață și vărsături.
- dacă aveți o modificare a activității electrice a inimii, denumită „interval QT prelungit”.
- dacă aveți sau ați avut o deteriorare a vaselor mici de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică/purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți febră, vânătăi sub piele (care pot apărea sub formă de pete roșii), oboseală inexplicabilă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, scădere a cantității de urină, pierdere a vederii și convulsii (vezi pct. 4). Atunci când tacrolimus este luat împreună cu sirolimus sau everolimus, riscul de apariție a acestor simptome poate crește.

Vă rugăm să evitați folosirea preparatelor din plante, de exemplu a celor care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau a oricăror alte preparate din plante, întrucât acestea pot afecta eficacitatea și doza de Tacforius de care aveți nevoie. Dacă nu sunteți sigur(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua orice produse sau preparate din plante.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să considere necesară modificarea dozei de Tacforius.

Trebuie să mențineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră. Din când în când, pe parcursul tratamentului cu Tacforius este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să efectuați anumite analize de sânge, urină, de evaluare a funcției cardiace, examen oftalmologic pentru stabilirea dozei corecte de Tacforius.

Trebuie să vă limitați expunerea la razele soarelui și lumina UV (ultravioletă) în timpul administrării de Tacforius, deoarece tratamentul cu imunosupresoare poate crește riscul de apariție a unor cancere de piele. Se recomandă purtarea de îmbrăcăminte cu rol de protecție, precum și utilizarea de creme cu factor mare de fotoprotecție.

Precauții de manipulare:

Trebuie evitat contactul direct cu orice parte a corpului, precum pielea sau ochii, sau inhalarea pulberii conținute de capsule. În cazul unui astfel de contact, spălați pielea și ochii.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea de Tacforius copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Tacforius împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Tacforius nu trebuie utilizat în asociere cu ciclosporină (un alt medicament administrat pentru prevenirea rejektului de transplant de organe).

În cazul în care trebuie să vă consulte un alt medic, în afara medicului specialist în transplant, spuneți medicului respectiv că luați tacrolimus. Poate fi necesar ca medicul curant să se consulte cu medicul dumneavoastră specialist în transplant, în cazul în care trebuie să luați un alt medicament care poate să crească sau să scadă concentrația de tacrolimus din sânge.

Concentrațiile Tacforius din sânge pot fi modificate de celelalte medicamente pe care le luați, iar concentrațiile din sânge ale acelor medicamente pot fi influențate de Tacforius, fiind necesară întreruperea administrării, creșterea sau scăderea dozei de Tacforius.

La unii pacienți s-a înregistrat creșterea concentrației de tacrolimus din sânge în timpul administrării altor medicamente. Acest lucru poate duce la reacții adverse grave, precum probleme cu rinichii, probleme ale sistemului nervos și tulburări ale ritmului cardiac (vezi pct. 4).

Efectul asupra concentrației de Tacforius din sânge poate apărea foarte repede după începerea utilizării unui alt medicament, prin urmare, este necesară monitorizarea continuă frecventă a concentrației de Tacforius din sânge în primele zile de la începerea tratamentului cu un alt medicament și monitorizarea frecventă pe parcursul tratamentului cu medicamentul respectiv. Alte medicamente pot cauza scăderea concentrațiilor de tacrolimus din sânge, ceea ce ar putea crește riscul de respingere a organului transplantat. Vă rugăm să vă adresați medicului în mod special dacă luați sau ați luat recent medicamente cum sunt:

- medicamente antifungice și antibiotice, în special cele cunoscute sub denumirea de macrolide, utilizate în tratamentul infecțiilor, de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, capsufungină, telitromicină, eritromicină, claritromicină, josamicină, azitromicină, rifampicină, rifabutină, izoniazidă și flucloxacilină
- letermovir, utilizat pentru a preveni bolile cauzate de CMV (citomegalovirus uman)
- inhibitori de protează (de exemplu ritonavir, nelfinavir, saquinavir), medicamentul potențator cobicistat și comprimatele în combinație sau inhibitorii non-nucleozidici de reverstranscriptază (efavirenz, etravirină, nevirapină), utilizați în tratamentul infecției cu HIV
- inhibitori de protează (de exemplu telaprevir, boceprevir, asocierea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir) utilizați în tratamentul hepatitei cu virus C
- nilotinib și imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamidă, enzalutamidă sau mitotan (utilizați în tratamentul anumitor tipuri de cancer)
- acid micofenolic, utilizat pentru a suprima sistemul imunitar pentru a preveni respingerea transplantului
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerului gastric și a bolii de reflux acid (de exemplu omeprazol, lansoprazol sau cimetidină)
- antiemetice, utilizate pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor (de exemplu metoclopramidă)
- cisapridă sau antiacidul pe bază de hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, utilizate pentru tratamentul senzației de arsură în capul pieptului
- contraceptive orale sau alte tratamente hormonale cu etinilestradiol, tratamente hormonale cu danazol
- medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor cardiace (de exemplu nifedipină, nicardipină, diltiazem și verapamil)
- medicamente antiaritmice (amiodaronă) utilizate pentru controlul aritmiei (bătăi neregulate ale inimii)
- medicamente cunoscute sub denumirea de „statine”, utilizate în tratamentul valorilor crescute ale colesterolului și trigliceridelor
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, folosite pentru tratamentul epilepsiei
- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive)
- metamazol, folosit pentru tratamentul durerii și febrei
- corticosteroizii prednisolon și metilprednisolon, aparținând clasei corticosteroizi utilizați pentru tratamentul inflamațiilor sau pentru supresia sistemului imunitar al organismului (de exemplu în rejetul de organ transplantat).
- nefazodona, utilizată pentru tratamentul depresiei
- preparate din plante conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau extracte din *Schisandra sphenanthera*.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat pentru hepatita C. Medicamentul folosit pentru hepatita C poate modifica funcția ficatului și poate afecta concentrațiile de tacrolimus din sânge. Concentrația de tacrolimus din sânge poate scădea sau crește în timpul administrării medicamentelor prescrise pentru hepatita C. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze îndeaproape

concentrația de tacrolimus din sânge și să ajusteze în mod corespunzător doza de Tacforius după începerea tratamentului pentru hepatita C.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau dacă este nevoie să utilizați ibuprofen (administrat pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii), antibiotice (cotrimoxazol, vancomicină, antibiotice aminoglicozidice cum ar fi gentamicină), amfotericină B (utilizată pentru tratamentul infecțiilor fungice) sau antivirale (utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, de exemplu aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Acestea pot agrava problemele renale sau nervoase dacă sunt administrate simultan cu Tacforius.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sirolimus sau everolimus. Atunci când tacrolimus este administrat în asociere cu sirolimus sau everolimus, poate crește riscul apariției microangiopatiei trombotice, purperei trombotice trombocitopenice și sindromului hemolitic uremic (vezi pct. 4).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Tacforius luați suplimente de potasiu sau anumite diuretice care economisesc potasiul folosite pentru tratamentul insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor renale (de exemplu amilorid, triamteren, sau spironolactonă) sau antibioticele trimetoprim sau cotrimoxazol care pot crește valorile potasiului din sânge, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, de exemplu, ibuprofen) folosite pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii, anticoagulante (care fluidifică sângele) sau antidiabetice orale.

Dacă este necesară efectuarea unor vaccinuri, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră înainte de administrarea acestora.

Tacforius împreună cu alimente și băuturi

Trebuie evitat consumul de grepfrut (inclusiv sub formă de suc) în timpul tratamentului cu Tacforius, deoarece acesta poate modifica concentrațiile medicamentului în sânge.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Un studiu a evaluat sarcina în evoluție la femei aflate în tratament cu tacrolimus și la femei aflate în tratament cu alte imunosupresoare. Deși în acest studiu dovezile nu au fost suficiente pentru a emite concluzii, au fost observate rate mai mari de avort spontan la paciente cu transplant hepatic și renal aflate în tratament cu tacrolimus, precum și rate mai mari de tensiune arterială crescută persistentă, asociată cu pierdere de proteine în urină, care apare în sarcină sau imediat după naștere (o afecțiune numită preeclampsie) la pacientele cu transplant renal. Nu a fost observat un risc crescut de defecte majore la naștere la utilizarea de tacrolimus.

Tacrolimusul trece în laptele matern. De aceea nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Tacforius.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau mașini dacă vă simțiți amețit sau somnolent sau dacă aveți tulburări de vedere după administrarea Tacforius. Aceste efecte sunt mult mai frecvente în cazul consumului de băuturi alcoolice.

Tacforius conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Tacforius 5 mg capsule conține ponceau 4R

Acesta poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați Tacforius

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Acest medicament trebuie prescris pentru dumneavoastră numai de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu transplant.

Asigurați-vă ca primiți același medicament pe bază de tacrolimus de fiecare dată când vă ridicați medicamentul prescris pe rețetă, cu excepția cazurilor în care medicul specialist în transplant a acceptat modificarea formei comerciale de tacrolimus recomandate. Acest medicament trebuie administrat o dată pe zi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat ce constatați că aspectul medicamentului nu este același cu cel cu care sunteți obișnuit sau dacă recomandările de administrare a dozelor s-au modificat, pentru a vă asigura că ați primit medicația corectă.

Doza inițială pentru prevenirea rejetului organului transplantat va fi determinată de medic în funcție de greutatea corporală. Doza inițială imediat după transplant variază în general în intervalul

0,10 mg - 0,30 mg pe kg greutate corporală și zi

în funcție de organul transplantat. Atunci când se tratează rejetul pot fi utilizate aceleași doze.

Doza depinde de starea generală și de celelalte medicamente imunosupresoare administrate simultan.

După începerea tratamentului cu Tacforius se vor face frecvent recoltări de sânge pentru analize necesare pentru stabilirea dozei corecte de către medicul dumneavoastră. După aceea, va fi necesară efectuarea periodică a analizelor de sânge pentru stabilirea dozei corecte și pentru ajustarea acestora din când în când. Medicul va reduce, de obicei, doza de Tacforius după stabilizarea stării clinice. Medicul vă va explica exact câte capsule să luați.

Tacforius trebuie administrat zilnic atât timp cât aveți nevoie de imunosupresie pentru prevenirea rejetului acut al organului transplantat. Trebuie să păstrați un contact permanent cu medicul dumneavoastră.

Tacforius se administrează o dată pe zi dimineața. Luați Tacforius pe stomacul gol sau la 2-3 ore după masă. Apoi așteptați cel puțin 1 oră până la următoarea masă. Luați capsulele imediat după scoaterea lor din blister. Capsulele trebuie înghițite **întregi** cu un pahar de apă. Nu înghițiți desicantul conținut în săculețul de aluminiu.

Dacă luați mai mult Tacforius decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe capsule de Tacforius contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de primiri urgențe.

Dacă uitați să luați Tacforius

Dacă ați uitat să luați capsulele dimineața, luați-le cât se poate de repede în aceeași zi. Nu luați o doză dublă a doua zi dimineața.

Dacă încetați să luați Tacforius

Oprirea tratamentului cu Tacforius poate crește riscul rejetului organului transplantat. Nu opriți tratamentul decât dacă așa v-a recomandat medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Tacforius reduce mecanismele proprii de apărare ale organismului (sistemul imunitar) care nu va mai lupta la fel de bine împotriva infecțiilor. De aceea puteți fi mai predispus la infecții pe durata tratamentului cu Tacforius.

Unele infecții ar putea fi grave sau letale și pot include infecții cauzate de bacterii, virusuri, fungi, paraziți sau alte infecții.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- Febră, tuse, dureri în gât, senzație de slăbiciune sau stare generală de rău
- Pierderi de memorie, dificultăți de gândire, dificultăți la mers sau pierdere a vederii - acestea pot fi determinate de o infecție gravă, foarte rară, la nivelul creierului, care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP)

Pot apărea reacții adverse severe, inclusiv reacții alergice și anafilactice. Au fost raportate tumori benigne și maligne după tratamentul cu Tacforius.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți sau suspectați că aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Reacții adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Perforație gastro-intestinală: dureri abdominale puternice însoțite sau nu de alte simptome, cum ar fi frisoane, febră, greață sau vărsături.
- Insuficiență a organului transplantat.
- Vedere încețoșată.

Reacții adverse grave mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Microangiopatie trombotică (deteriorare a vaselor mici de sânge) incluzând sindrom hemolitic uremic, o afecțiune cu următoarele simptome: scădere a cantității de urină eliminate sau lipsa eliminării urinei (insuficiență renală acută), oboseală extremă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) și vânătăi sau sângerări anormale și semne de infecție.

Reacții adverse grave rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- Purpură trombotică trombocitopenică: o afecțiune care implică o deteriorare a vaselor mici de sânge și este caracterizată prin febră și vânătăi sub piele, care pot apărea sub forma unor puncte roșii, cu sau fără senzație inexplicabilă de oboseală extremă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), cu simptome de insuficiență renală acută (urinare redusă sau absentă), pierdere a vederii și convulsii.
- Necroliză epidermică toxică: eroziuni și vezicule la nivelul pielii sau mucoaselor, umflături roșii pe piele, care se pot desprinde de pe părți mari de corp.
- Orbire.

Reacții adverse grave foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane)

- Sindrom Stevens-Johnson: senzație dureroasă la nivelul pielii pe tot corpul, care nu poate fi explicată, umflare a feței, afectare severă cu apariția de vezicule (bășici) pe piele, în gură, la nivelul ochilor, organelor genitale, urticarie, umflare a limbii, erupție pe piele de culoare roșie sau violacee, care se răspândește, exfoliere a pielii.
- Torsada vârfulor: modificarea frecvenței bătăilor inimii, însoțită sau nu de simptome, cum sunt durere în piept (angină), leșin, vertij sau greață, palpitații (senzație de bătăi neregulate ale inimii) și dificultăți la respirație.

Reacții adverse grave - cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice): diaree prelungită, febră și dureri în gât.

- Au fost raportate tumori benigne și maligne în urma tratamentului, ca urmare a imunosupresiei, inclusiv cancere de piele maligne și un tip rar de cancer care poate include leziuni la nivelul pielii, cunoscut sub denumirea de sarcom Kaposi. Simptomele includ modificări la nivelul pielii, cum sunt o zonă nouă decolorată sau modificată, leziuni sau umflături.
- Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (scăderea foarte marcată a numărului de celule roșii în sânge), anemie hemolitică (scădere a numărului de celule roșii în sânge, din cauza faptului că sunt distruse mai repede decât în mod normal, însoțită de senzație de oboseală) și neutropenie febrilă (scădere a numărului unui anumit tip de globule albe din sânge care combat infecția, însoțită de febră). Nu este cunoscută frecvența de apariție a acestor reacții adverse. Este posibil să nu aveți niciun simptom sau, în funcție de severitatea afecțiunii, puteți prezenta: oboseală, apatie, paloare anormală a pielii, greutate la respirație, amețeli, durere de cap, durere în piept și senzație de rece la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Cazuri de agranulocitoză (scădere importantă a numărului de celule albe în sânge, însoțită de apariția de ulceratii în gură, febră și infecții). Este posibil să nu aveți niciun simptom, dar puteți prezenta febră apărută brusc, frisoane și durere în gât.
- Reacții alergice și anafilactice cu următoarele simptome: erupție și prurit (mâncărimi) apărute brusc (urticarie), umflare a mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului (ceea ce ar putea cauza dificultăți la înghițire sau respirație) și puteți avea o senzație de leșin.
- Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR): durere de cap, confuzie, tulburări de dispoziție, convulsii și tulburări de vedere. Acestea ar putea fi simptome ale unei boli cunoscute sub denumirea de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă, care a fost raportată la unii dintre pacienții tratați cu tacrolimus.
- Neuropatie optică (anomalie a nervului optic): probleme cu vederea, cum ar fi vederea încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în a vedea detaliile sau restricționarea câmpului vizual.

De asemenea, după administrarea Tacforius, pot să apară următoarele reacții adverse și pot fi grave:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Creșterea concentrației de glucoză din sânge, diabet zaharat, creșterea concentrației de potasiu din sânge.
- Dificultăți la adormire.
- Tremurături, dureri de cap.
- Creșterea tensiunii arteriale.
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului.
- Diaree, greață.
- Probleme cu rinichii.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reducere a numărului de celule din sânge (trombocite, celule roșii sau albe din sânge), creștere a numărului de globule albe din sânge, modificări ale numărului de globule roșii (observate în analizele de sânge).
- Scădere a concentrației de magneziu, fosfat, potasiu, calciu sau sodiu din sânge, încărcare lichidiană, creștere a concentrației de acid uric sau de lipide în sânge, scădere a poftei de mâncare, creștere a acidității sanguine, alte modificări ale sărurilor sanguine (observate în analizele de sânge).
- Simptome de anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, tulburări de dispoziție, coșmaruri, halucinații și tulburări mintale.
- Convulsii, tulburări ale stării de conștiență, furnicături și amorțeli (uneori dureroase) la nivelul mâinilor și picioarelor, amețeli, afectare a capacității de a scrie, tulburări ale sistemului nervos.
- Creștere a sensibilității la lumină, afecțiuni ale ochilor.
- Țiuțuri în urechi.
- Reducere a fluxului de sânge în vasele de la nivelul inimii, bătăi mai rapide ale inimii.
- Sângerare, astupare parțială sau completă a vaselor de sânge, reducere a tensiunii arteriale.
- Scurtare a respirației, modificări ale țesuturilor din plămâni, acumulare de lichid în jurul plămânilor, inflamarea faringelui, tuse, simptome asemănătoare gripei.

- Inflamații sau ulcere care determină dureri abdominale sau diaree, sângerare la nivelul stomacului, inflamații sau ulcere în gură, acumulare de lichid în burtă, vărsături, dureri abdominale, indigestie, constipație, flatulență, balonare, scaune moi, probleme la nivelul stomacului.
- Afectiuni la nivelul canalului biliar, îngălbenire a pielii determinată de probleme ale ficatului, leziuni la nivelul țesutului hepatic și inflamație a ficatului.
- Mâncărime, erupții pe piele, cădere a părului, acnee, transpirație abundentă.
- Dureri articulare, dureri la nivelul membrelor, dureri de spate și picioare, spasme musculare.
- Diminuare a funcției rinichilor, reducere a producerii de urină, urinare dificilă sau dureroasă.
- Slăbiciune generală, febră, acumulare de lichide în organism, dureri și disconfort, creșterea concentrației enzimei fosfatază alcalină în sânge, creștere în greutate, perturbarea percepției temperaturii.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Modificări ale coagulării sângelui, scădere a numărului tuturor tipurilor de celule sanguine (observate la analizele de sânge).
- Deshidratare.
- Concentrație redusă a proteinelor sau a glucozei în sânge, creștere a concentrației fosfatului în sânge.
- Comă, sângerări cerebrale, accident vascular cerebral, paralizie, tulburări cerebrale, tulburări ale vorbirii și limbajului, probleme de memorie.
- Opacizare a cristalinului.
- Afectare a auzului.
- Bătăi neregulate ale inimii, oprire a bătăilor inimii, scădere a performanței inimii, afectarea mușchiului inimii, mărire a mușchiului inimii, bătăi mai puternice ale inimii, modificări pe ECG, frecvență a bătăilor inimii și puls anormale.
- Apariție de cheaguri de sânge în venele membrelor, șoc.
- Respirație dificilă, afecțiuni de tract respirator, astm bronșic.
- Ocluzie intestinală, creșterea concentrației amilazelor în sânge, refluxul conținutului gastric în gât, evacuare întârziată a stomacului.
- Inflamația pielii, senzație de arsură la expunerea la lumina soarelui.
- Afectare articulară.
- Imposibilitatea de a urina, menstruație dureroasă și sângerare menstruală anormală.
- Insuficiență multiplă de organ, simptome asemănătoare gripei, creșterea sensibilității la căldură și la frig, senzație de apăsare în piept, nervozitate sau sentiment de anormalitate, creșterea concentrației enzimei lactat dehidrogenază în sângele dumneavoastră, scădere în greutate.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- Mici sângerări la nivelul pielii din cauza prezenței cheagurilor de sânge.
- Creștere a rigidității musculare.
- Surditate.
- Acumulare de lichid în jurul inimii.
- Blocare bruscă a respirației.
- Formare de chisturi în pancreas.
- Probleme ale circulației sângelui la nivelul ficatului.
- Afectare gravă cu apariția de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și zonei genitale, creștere a pilozității.
- Sete, leșin, senzație de apăsare în piept, scăderea mobilității, ulcer.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane)

- Slăbiciune musculară.
- Ecocardiografie anormală.
- Insuficiență hepatică.
- Durere la urinare și prezența de sânge în urină.
- Creștere a țesutului gras.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tacforius

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Utilizați toate capsulele cu eliberare prelungită în termen de 1 an de la deschiderea pungii din aluminiu.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tacforius

- Substanța activă este tacrolimus.
Fiecare capsulă de Tacforius 0,5 mg conține tacrolimus 0,5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Tacforius 1 mg conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Tacforius 3 mg conține tacrolimus 3 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Tacforius 5 mg conține tacrolimus 5 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei
Hipromeloză 2910, etilceluloză, lactoză, stearat de magneziu.
Învelișul capsulei
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg capsule cu eliberare prelungită: Oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), gelatină.
Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită: Oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid negru de fer (E172), ponceau 4R (E124), gelatină.
Cerneala de inscripționare
Shellac, propilenglicol, oxid negru de fer (E172), hidroxid de potasiu.

Cum arată Tacforius și conținutul ambalajului

Tacforius 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase având inscripționat „TR” la capătul galben deschis al capsulei și „0,5 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase având inscripționat „TR” la capătul alb al capsulei și „1 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase având inscripționat „TR” la capătul portocaliu deschis al capsulei și „3 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase având inscripționat „TR” la capătul roșu închis al capsulei și „5 mg” pe corpul portocaliu deschis al capsulei.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg capsule cu eliberare prelungită

Este furnizat în blistere sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, conținând câte 10 capsule, ambalate într-un săculeț din folie, conținând și un plic cu desicant. Sunt disponibile ambalaje cu 30, 50 sau 100 de capsule cu eliberare prelungită în blistere și ambalaje cu 30x1, 50x1 sau 100x1 de capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Tacforius 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Este furnizat în blistere sau blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, conținând câte 10 capsule, ambalate într-un săculeț din folie, conținând și un plic cu desicant. Sunt disponibile ambalaje cu 30, 50, 60 sau 100 de capsule cu eliberare prelungită în blistere și ambalaje cu 30x1, 50x1, 60x1 sau 100x1 de capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

Fabricantul

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

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

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

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Tηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.