

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 53,725 mg laktózy.

Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 107,45 mg laktózy.

Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 322,35 mg laktózy.

Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Každá tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 537,25 mg laktózy a 0,0154 mg farbiva ponceau 4R.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním (kapsula s predĺženým uvoľňovaním)

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s označením „TR“ na svetložltej hornej časti kapsuly a „0,5 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s označením „TR“ na bielej hornej časti kapsuly a „1 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s označením „TR“ na svetlooranžovej hornej časti kapsuly a „3 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Želatínové kapsuly s označením „TR“ na šedo-červenej hornej časti kapsuly a „5 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov aloštep pečene alebo obličiek.

Liečba rejekcie aloštep rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tacforius je liek s obsahom takrolimu, ktorý sa užíva perorálne raz denne. Liečba liekom Tacforius si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom. Predpísať tento liek a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu majú iba lekári so skúsenosťami v imunosupresívnej liečbe a starostlivosti o pacientov po transplantácii.

Rôzne perorálne formy takrolimu sa nemajú zamieňať bez klinického dohľadu. Náhodná, neúmyselná alebo nekontrolovaná zámena medzi rôznymi perorálnymi liekovými formami takrolimu s odlišným mechanizmom uvoľňovania je nebezpečná. Môže viesť k rejekcii štep alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich reakcií vrátane nedostačujúcej alebo nadmernej imunosupresie z dôvodu klinicky závažných rozdielov v systémovej expozícii takrolimu. Pacient má pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny foriem a režimov sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu na transplantológiu (pozri časti 4.4 a 4.8). Po konverzii na ktorúkoľvek alternatívnu formu sa musí vykonať terapeutické monitorovanie koncentrácií liečiva a urobiť úprava dávkovania na udržanie rovnakej systémovej expozície takrolimu.

Dávkovanie

Odporúčané počiatočné dávky uvedené nižšie slúžia len ako návod. Počas počiatočnej pooperačnej fázy sa Tacforius zvyčajne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi. Dávka sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu. Dávkovanie lieku Tacforius má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené monitorovaním hladiny lieku v krvi (pozri nižšie „Terapeutické monitorovanie lieku“). Ak sú klinické príznaky rejekcie zjavné, má sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu.

V prvý deň bola AUC₀₋₂₄ takrolimu vo forme kapsúl s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s *de novo* transplantovanou obličkou o 30 % nižšia a u pacientov s transplantovanou pečeňou o 50 % nižšia v porovnaní s ekvivalentnou dávkou kapsúl s okamžitým uvoľňovaním. Do 4. dňa bola systémová expozícia zameraná pomocou hladín na konci dávkovacieho intervalu podobná u pacientov s transplantovanou obličkou i transplantovanou pečeňou pri oboch formách. Pri lieku Tacforius sa odporúča dôkladné a časté sledovanie hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu počas prvých dvoch týždňov po transplantácii, aby sa zabezpečilo adekvátne pôsobenie lieku v období bezprostredne po transplantácii. Pretože takrolimus je liečivo s nízkym klírensom, úpravy režimu dávkovania lieku Tacforius môžu trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne rovnovážny stav.

Aby sa potlačila rejekcia štep, musí sa udržiavať imunosupresia. Z tohto dôvodu je perorálna liečba časovo neobmedzená.

Profylaxia rejekcie obličkového transplantátu

Terapia liekom Tacforius sa má začať dávkou 0,20 - 0,30 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Podávanie sa má začať do 24 hodín po ukončení operácie.

Počas potransplantačného obdobia sa dávky lieku Tacforius zvyčajne znížia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu liekom Tacforius. Potransplantačné zmeny stavu pacienta môžu zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

Profylaxia rejekcie pečeneového transplantátu

Terapia liekom Tacforius sa má začať dávkou 0,10 - 0,20 mg/kg/deň, ktorá sa užíva raz denne ráno. Podávanie sa má začať približne 12 - 18 hodín po ukončení operácie.

Počas potransplantačného obdobia sa dávky lieku Tacforius zvyčajne znížia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu liekom Tacforius. Potransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať si ďalšie úpravy dávky.

Prechod na Tacforius u pacientov liečených kapsulami takrolimu s okamžitým uvoľňovaním

Pacienti s transplantovaným aloštepom s udržiavacou liečbou kapsulami s okamžitým uvoľňovaním, ktoré sa užívajú dvakrát denne, vyžadujúci si prechod na Tacforius, ktorý sa užíva raz denne, majú prejsť na celkové denné dávkovanie v pomere 1 : 1 (mg : mg). Tacforius sa má podávať ráno.

U stabilizovaných pacientov, ktorí prešli z kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (dvakrát denne) na takrolimus s predĺženým uvoľňovaním (raz denne) v pomere 1 : 1 (mg : mg) celkovej dennej dávky, bola systémová expozícia takrolimu (AUC_{0-24}) pre kapsuly s predĺženým uvoľňovaním približne o 10 % nižšia ako pre kapsuly s okamžitým uvoľňovaním. Vzťah medzi hladinami takrolimu na konci dávkovacieho intervalu (C_{24}) a systémovou expozíciou (AUC_{0-24}) pre kapsuly s predĺženým uvoľňovaním je podobný ako pre kapsuly s okamžitým uvoľňovaním. Pri prechode z kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním na kapsuly Tacforius s predĺženým uvoľňovaním sa majú hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu zmerať pred prechodom a počas dvoch týždňov po prechode. Po prechode sa majú monitorovať hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu a ak je to potrebné, majú sa upraviť dávky tak, aby sa udržala podobná systémová expozícia. Majú sa urobiť úpravy dávky, aby sa zabezpečilo zachovanie podobnej systémovej expozície.

Prechod z cyklosporínu na takrolimus

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí prechádzajú z liečby založenej na cyklosporíne na liečbu založenú na takrolime (pozri časti 4.4 a 4.5). Neodporúča sa kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu. Terapia liekom Tacforius sa má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Podávanie sa má odložiť v prípade zvýšených hladín cyklosporínu v krvi. Liečba takrolimom obvykle začína 12 – 24 hodín po prerušení liečby cyklosporínom. Po zmene liečby sa má pokračovať v sledovaní hladiny cyklosporínu v krvi, pretože môže dôjsť k ovplyvneniu klírensu cyklosporínu.

Liečba rejekcie aloštep

Na zvládnutie rejekčných epizód sa používajú zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zavedenie krátkodobého podávania mono-/polyklonálnych protilátok. Ak sa

zaznamenajú príznaky toxicity v podobe závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku lieku Tacforius znížiť.

Liečba rejeckie aloštepú po transplantácii obličiek alebo pečene

Pri prechode z iného imunosupresíva na Tacforius, ktorý sa užíva raz denne, sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou pri transplantácii obličky respektíve pečene na profylaxiu transplantačnej rejeckie.

Liečba rejeckie aloštepú po transplantácii srdca

U dospelých pacientov má byť pri prechode na Tacforius podaná počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň raz denne ráno.

Liečba rejeckie aloštepú po transplantáciách iných aloštepov

Hoci nie sú klinické skúsenosti s kapsulami takrolimu s predĺženým uvoľňovaním u pacientov s transplantáciou pľúc, pankreasu alebo čriev, kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním boli použité u pacientov s transplantáciou pľúc v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 – 0,15 mg/kg/deň, u pacientov s transplantáciou pankreasu v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a pri intestinálnej transplantácii v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Terapeutické monitorovanie lieku

Dávkovanie má byť primárne založené na klinickom hodnotení rejeckie a tolerancie u každého jednotlivého pacienta za pomoci monitorovania celkovej krvnej hladiny takrolimu.

Na optimalizovanie dávkovania je dostupných niekoľko imunoanalýz, pomocou ktorých možno stanoviť celkové koncentrácie takrolimu v krvi. Porovnania koncentrácií v publikovanej literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa majú vyhodnocovať opatrne a na základe znalosti použitých metód. V súčasnej klinickej praxi sa celkové hladiny v krvi monitorujú pomocou imunoanalytických metód. Vzťah medzi hladinami takrolimu na konci dávkovacieho intervalu (C_{24}) a systémovou expozíciou (AUC_{0-24}) je pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním podobný.

Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú sledovať počas celého potransplantačného obdobia. Hladiny takrolimu v krvi sa majú stanoviť približne 24 hodín po užití lieku Tacforius, teda tesne pred ďalšou dávkou. Odporúča sa časté monitorovanie hladín takrolimu počas počiatočných dvoch týždňov po transplantácii a pravidelné monitorovanie počas udržiavacej liečby. Hladiny takrolimu v krvi sa majú dôkladne monitorovať aj po prechode z kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním na Tacforius, po úprave dávky, zmenách v imunosupresívnom režime alebo pri súbežnom podávaní látok, ktoré môžu meniť celkové koncentrácie takrolimu v krvi (pozri časť 4.5). Frekvencia monitorovania hladín v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že takrolimus je látka s nízkym klírensom, po úprave režimu dávkovania lieku Tacforius môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne požadovaný rovnovážny stav.

Údaje z klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, ak sa hladiny takrolimu v krvi udržiavajú na hodnotách pod 20 ng/ml. Pri interpretácii celkových hladín v krvi je potrebné vziať do úvahy klinický stav pacienta. V klinickej praxi bývajú celkové hladiny takrolimu v krvi v ranom potransplantačnom období obvykle v rozsahu 5 - 20 ng/ml u príjemcov transplantátu pečene a 10 - 20 ng/ml u pacientov s transplantáciou obličky a srdca. Počas následnej udržiavacej liečby bývajú koncentrácie v krvi v rozmedzí 5 - 15 ng/ml u príjemcov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky, aby sa udržali hladiny takrolimu v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí.

Porucha funkcie obličiek

Keďže farmakokinetika takrolimu nie je ovplyvnená funkciou obličiek (pozri časť 5.2), nevyžaduje sa úprava dávkovania. Takrolimus však má nefrotoxický potenciál, preto sa odporúča pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva moču).

Rasa

V porovnaní s beloškou populáciou, pacienti černošskej populácie môžu vyžadovať vyššie dávky takrolimu na dosiahnutie rovnakých hladín.

Pohlavie

Nie je dôkaz o tom, že by pacienti mužského a ženského pohlavia vyžadovali rozdielne dávky na dosiahnutie rovnakých hladín.

Starší pacienti

Z doposiaľ získaných údajov nevyplýva, že je potrebné upraviť dávkovanie u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tacforiusu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Sú k dispozícii obmedzené údaje, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Tacforius je liek s obsahom takrolimu, ktorý sa užíva perorálne raz denne. Perorálnu dennú dávku lieku Tacforius sa odporúča podávať raz denne ráno. Tacforius tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním sa majú užiť ihneď po vybratí z blistra. Je potrebné poučiť pacientov, aby neprehltli vysušovadlo. Kapsuly sa majú prehltnúť celé s tekutinou (najlepšie s vodou). Tacforius sa má obvykle podávať nalačno alebo najmenej 1 hodinu pred, alebo 2 až 3 hodiny po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2). Vynechaná ranná dávka sa má užiť čo možno najskôr v ten istý deň. Nemá sa užiť dvojité dávka nasledujúce ráno.

U pacientov, ktorí počas počiatočnej pooperačnej fázy nemôžu užívať lieky perorálne, sa liečba takrolimom môže začať intravenózne (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre takrolimus 5 mg/ml infúzny koncentrát) s dávkou predstavujúcou približne jednu pätinu odporúčanej perorálnej dávky pre danú indikáciu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na iné makrolidy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyskytli sa prípady chybného medikácie vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zmeny medzi formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním a formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. To viedlo k závažným nežiaducim reakciám vrátane rejekcie štep alebo k iným nežiaducim reakciám, ktoré mohli vzniknúť dôsledkom nedostačujúcej alebo nadmernej expozície takrolimu. Pacient má pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny foriem a režimov sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu na transplantológiu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Tacforius sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu obmedzených údajov o bezpečnosti a/alebo účinnosti.

Doposiaľ nie sú dostupné klinické údaje pre formu takrolimu s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe rejekcie aloštepú rezistentnej voči liečbe inými imunosupresívami u dospelých pacientov.

Doposiaľ nie sú dostupné klinické údaje pre formu takrolimu s predĺženým uvoľňovaním pri profylaxii rejekcie transplantátu u dospelých príjemcov aloštepú srdca.

Počas počiatočného potransplantačného obdobia sa majú pravidelne sledovať nasledovné parametre: krvný tlak, EKG, neurologické a zrakové funkcie, hladiny glykémie nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), funkčné testy pečene a obličiek, hematologické parametre, koagulačné hodnoty a proteíny v plazme. Pokiaľ sa zistia klinicky závažné zmeny, majú sa zväziť úpravy imunosupresívneho režimu.

Látky s potenciálom interakcie

Inhibítory alebo induktory CYP3A4 sa majú súbežne podávať s takrolimom po konzultácii so špecialistom v oblasti transplantológie z dôvodu možnej liekovej interakcie, ktorá môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie vrátane odmietnutia transplantovaného orgánu alebo toxicity (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie s inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane nefrotoxicity, neurotoxicity a predĺženia QT intervalu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, kobicistát, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín, klaritromycín alebo josamycín) s takrolimom. Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkcia obličiek, EKG vrátane QT intervalu a klinický stav pacienta sa majú tiež pozorne sledovať. Úprava dávky musí byť založená na posúdení individuálnej situácie každého pacienta. Na začiatku liečby môže byť potrebné okamžité zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania inhibítorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

Induktory CYP3A4

Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4 môže znížiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu takrolimu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín). Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkčnosť štepú sa má tiež dôkladne sledovať (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania induktorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

P-glykoproteín

Pri súbežnom podávaní takrolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie takrolimu. Koncentráciu takrolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky takrolimu (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky

Pri užívaní takrolimu je potrebné sa vyhnúť použitiu rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo použitiu iných rastlinných prípravkov z dôvodu rizika interakcií vedúcich buď k poklesu koncentrácií takrolimu v krvi a zníženiu jeho klinického účinku, alebo k zvýšeniu koncentrácií takrolimu v krvi a riziku jeho toxicity (pozri časť 4.5).

Iné interakcie

Cyklosporín a takrolimus sa nemajú podávať súbežne a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín, sa má postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné eliminovať zvýšený príjem draslíka alebo diuretík šetriacich draslík (pozri časť 4.5).

Niektoré kombinácie takrolimu s látkami, o ktorých je známe, že majú neurotoxické účinky, môžu zvyšovať riziko týchto účinkov (pozri časť 4.5).

Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať.

Nefrotoxicita

Takrolimus môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek u pacientov po transplantácii. Akútne poškodenie obličiek bez aktívneho zásahu môže prejsť do chronického poškodenia obličiek. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať, pretože môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity sa môže zvýšiť v prípade súbežného podávania takrolimu s liekmi spájanými s nefrotoxicitou (pozri časť 4.5). Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, má sa dôkladne sledovať koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu a funkcia obličiek. V prípade výskytu nefrotoxicity sa má zvážiť zníženie dávky.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov liečených takrolimom bola hlásená gastrointestinálna perforácia. Vzhľadom na to, že gastrointestinálna perforácia je medicínsky závažný prípad, ktorý môže viesť k život ohrozujúcemu alebo závažnému zdravotnému stavu, má sa zvážiť primeraná liečba bezprostredne po výskyte podozrivých prejavov alebo príznakov.

Keďže sa hladiny takrolimu v krvi môžu výrazne zmeniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácií takrolimu počas príhod hnačky.

Poruchy srdca

U pacientov liečených formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním boli v zriedkavých prípadoch pozorované prípady hypertrofie komory alebo hypertrofie septa hlásené ako kardiomyopatie, ktoré sa môžu vyskytnúť aj v prípade takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. Väčšina týchto prípadov bola reverzibilná, pričom sa vyskytovali pri koncentráciách takrolimu podstatne vyšších, ako sú odporúčané maximálne hladiny. K ďalším faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšené riziko týchto klinických stavov, patria už existujúce ochorenie srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, hypervolemia a edém. Z tohto dôvodu majú byť vysoko rizikovní pacienti dostávajúci vysoké dávky imunosupresív monitorovaní s využitím postupov ako echokardiografia alebo EKG, a to pred transplantáciou aj po nej (napr. na začiatku po troch mesiacoch, neskôr po 9 - 12 mesiacoch). Pokiaľ sa vyskytnú abnormality, má sa zvážiť zníženie dávky lieku

Tacforius alebo zmena liečby na iné imunosupresívum. Takrolimus môže predĺžiť QT interval a môže spôsobiť *Torsades de pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s faktormi, ktoré zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, vrátane pacientov s predĺženým QT intervalom v osobnej alebo rodinnej anamnéze, kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiou a abnormalitami elektrolytov. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s diagnózou alebo s podozrením na vrodené predĺženie QT intervalu alebo získané predĺženie QT intervalu alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vyvolávajú abnormality elektrolytov alebo je o nich známe, že zvyšujú expozíciu takrolimu (pozri časť 4.5).

Lymfoproliferatívne ochorenia a malígne nádory

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený výskyt lymfoproliferatívnych ochorení súvisiacich s vírusom Epstein-Barrvej (EBV, Epstein-Barr-Virus) a ďalších malignít vrátane rakoviny kože a Kaposiho sarkómu (pozri časť 4.8).

Kombinácia imunosupresív, akými sú antilymfocytové protilátky (napr. baziliximab, daklizumab), podávaná súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych ochorení súvisiacich s EBV. Uvádza sa, že u pacientov s negatívnym EBV-vírusovým kapsidovým antigénom (VCA, Viral Capsid Antigen) dochádza k zvýšeniu rizika vzniku lymfoproliferatívnych ochorení. Preto sa má u tejto skupiny pacientov zistiť EBV-VCA sérológia ešte pred začiatkom liečby liekom Tacforius. Počas liečby sa odporúča dôkladné monitorovanie s EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávajúť mesiace a ako také nie je indikátorom lymfoproliferatívneho ochorenia ani lymfómu.

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený Kaposiho sarkóm vrátane prípadov s agresívnymi formami ochorenia a fatálnymi následkami. V niektorých prípadoch sa po znížení intenzity imunosupresie pozorovala regresia Kaposiho sarkómu.

Tak, ako pri iných imunosupresívach, pre potenciálne riziko vzniku malígnych zmien kože sa má obmedziť vystavovanie kože slnečnému a ultrafialovému žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním krému s vysokým ochranným faktorom.

Tak, ako pri iných vysoko účinných imunosupresívach, nie je známe riziko sekundárnych karcinómov.

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane takrolimu je zvýšené riziko vzniku infekcií vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoálnych) napr. CMV infekcia, nefropatia súvisiaca s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku infekcií vírusovej hepatitídy (napr. reaktivácia hepatitídy B a C a infekcia de novo, ako aj hepatitída E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným alebo fatálnym stavom vrátane rejekcie štep, ktoré má lekár zvážiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene alebo obličiek alebo s neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený vznik syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome). Ak sa u pacientov, ktorí užívajú takrolimus, vyskytnú niektoré z príznakov PRES, ako napríklad bolesť hlavy, zmenené mentálne funkcie, záchvaty alebo poruchy videnia, má sa vykonať rádiologické vyšetrenie (napr. NMR). V prípade, ak sa stanoví diagnóza PRES, odporúča sa adekvátna kontrola krvného tlaku a záchvatov a okamžité ukončenie liečby systémovým takrolimom. Väčšina pacientov sa úplne uzdraví po prijatí náležitých opatrení.

Poruchy oka

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené poruchy oka, niekedy progredujúce až do straty zraku. V niektorých prípadoch bolo hlásené odstránenie poruchy prechodom na alternatívnu imunosupresívnu liečbu. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, a v takých prípadoch sa odporúča rýchle vyhodnotenie stavu s prípadným odporúčaním návštevy oftalmológa.

Trombotická mikroangiopatia (thrombotic microangiopathy, TMA) (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu (haemolytic uraemic syndrome, HUS)) a trombotickej trombocytopenickej purpury (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP))

Diagnóza TMA vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktoré niekedy vedú k zlyhaniu obličiek alebo k úmrtiu, sa má zvážiť u pacientov s hemolytickou anémiou, trombocytopéniou, únavou, kolísajúcimi neurologickými prejavmi, poruchou funkcie obličiek a horúčkou. Ak sa diagnostikuje TMA, je potrebná rýchla liečba a podľa uváženia ošetrojúceho lekára sa má zvážiť vysadenie takrolimu.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury).

Čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA, pure red cell aplasia). Všetci pacienti uvádzali rizikové faktory PRCA, ako sú infekcia spôsobená parvovírusom B19, chronické ochorenie alebo súbežná liečba spojená s PRCA.

Osobitné skupiny pacientov

Sú len obmedzené skúsenosti u pacientov nebelošskej populácie a u pacientov so zvýšeným imunologickým rizikom (napr. retransplantácia, dôkaz panelovo reaktívnych protilátok, PRA - panel reactive antibodies).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

- *Laktóza*
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.
- *Ponceau 4R*
Môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečevým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné používanie liekov alebo rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak zvýšiť alebo znížiť jeho hladiny v krvi. Podobne môže

ukončenie užívania takýchto liekov alebo rastlinných prípravkov ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, a tým hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biodostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný. Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4, sa dôrazne odporúča pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi, funkčnosť štetu, rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a ďalšie nežiaduce účinky vrátane neurotoxicity a nastaviť vhodnú dávku alebo prerušiť podávanie takrolimu, ak je to potrebné na udržanie podobnej expozície takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4). Podobne sa majú pacienti pozorne sledovať pri užívaní takrolimu súbežne s viacerými liečivami, ktoré ovplyvňujú CYP3A4, keďže účinky na expozíciu takrolimu môžu byť zosilnené alebo potlačené.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus, sú uvedené v tabuľke nižšie. Zoznam príkladov vzájomných liekových interakcií nie je konečný ani úplný, preto je nutné prečítať si popis ku každému lieku, ktorý sa podáva súbežne s takrolimom, s cieľom oboznámiť sa s informáciami súvisiacimi so spôsobom metabolizmu, interakciami, možnými rizikami a konkrétnymi krokmi, ktoré treba uskutočniť v súvislosti so súbežným podávaním.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Grapefruit alebo grapefruitový džús	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Vyhýbajte sa konzumácii grapefruitov alebo grapefruitového džúsu.
Cyklosporín	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatočné nefrotoxické účinky.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu [pozri časť 4.4].
Lieky so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir, acyklovir, amfotericín B, ibuprofén, cidofovir, foskarnet	Môžu zvýšiť nefrotoxické alebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, sledujte funkciu obličiek a ostatné vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Silné inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. telitromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín),	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, predĺženie QT intervalu), čo si	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silného inhibítora CYP3A4, zvážte vynechanie dávky takrolimu v deň začatia užívania silného inhibítora

inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, pri užívaní s dasabuvirom alebo bez neho), nefazodón, zosilňovač farmakokinetiky kobicistát a inhibítory kinázy idelalisib, ceritinib. Boli pozorované aj silné interakcie s makrolidovým antibiotikom erytromycínom	vyžaduje dôkladné sledovanie [pozri časť 4.4]. Môžu sa vyskytnúť prípady rýchleho a prudkého zvýšenia hladín takrolimu už 1 – 3 dni po súbežnom podaní, aj napriek okamžitému zníženiu dávky takrolimu. Celková expozícia takrolimu sa môže zvýšiť viac ako 5-násobne. V prípade podávania v kombinácii s ritonavírom sa expozícia takrolimu môže zvýšiť viac ako 50-násobne. U takmer všetkých pacientov môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu, môže byť nevyhnutné aj dočasné prerušenie podávania takrolimu. Účinok na koncentrácie takrolimu v krvi môže pretrvávajúť niekoľko dní po skončení súbežného podávania.	CYP3A4. Takrolimus začnite znova podávať nasledujúci deň v zníženej dávke na základe koncentrácií takrolimu v krvi. Zmeny dávky a/alebo dávkovacej frekvencie takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má vyšetriť na začiatku liečby, sledovať pravidelne počas liečby (už v prvých dňoch liečby) a znovu vyšetriť po skončení podávania inhibítora CYP3A4. Po skončení podávania sa má správna dávka a dávkovacia frekvencia takrolimu riadiť koncentraciami takrolimu v krvi. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Mierne alebo slabé inhibítory CYP3A4: antimykotiká (napr. flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín), blokátory kalciového kanála (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil), amiodarón, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotiká elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirotiká (letermovir) a inhibítory tyrozínkinázy (nilotinib, krizotinib, imatinib) a (čínske) rastlinné prípravky obsahujúce extrakty <i>Schisandra sphenanthera</i>	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4]. Môže sa vyskytnúť rýchle zvýšenie hladín takrolimu.	Pravidelne sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu, začnite už niekoľko dní od začiatku súbežného podávania. V prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
<i>In vitro</i> sa nasledujúce liečivá ukázali ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT

		intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicín, fenytoín, karbamazepín, apalutamid, enzalutamid, mitotán alebo ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4]. Maximálny účinok na koncentrácie takrolimu v krvi je možné dosiahnuť za 1 – 2 týždne po súbežnom podávaní. Účinok môže pretrvávajúť 1 – 2 týždne po dokončení liečby.	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, u pacientov môže byť potrebné zvýšenie dávky takrolimu. Zmeny dávky takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má stanoviť na začiatku, sledovať pravidelne počas súbežného podávania (už v prvých dňoch) a znovu stanoviť po dokončení súbežného užívania induktora CYP3A4. Po skončení užívania induktora CYP3A4 sa môže vyžadovať postupné zvýšenie dávky takrolimu. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Mierne induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kaspofungín	Môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Mechanizmus interakcie nebol potvrdený.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.	Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časti 4.2 a 4.4].
Lieky, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny, napr.: neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs),	Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Je nutné zvážiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte

perorálne podávané antikoagulanciá alebo perorálne podávané antidiabetiká	vysokú afinitu na plazmatické proteíny.	dávku takrolimu [pozri časť 4.2].
Prokinetiká: metoklopramid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu).	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Udržiavacie dávky kortikosteroidov	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Vysoká dávka prednizolónu alebo metylprednizolónu	Môže mať vplyv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšenie alebo zníženie) pri podávaní na liečbu akútneho odmietnutia transplantovaného orgánu.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA)	Môže mať vplyv na farmakokinetiku takrolimu vo forme zmien funkcie pečene počas liečby DAA, ktorá súvisí s klírensom vírusu hepatitídy. Môže sa vyskytnúť zníženie hladín takrolimu v krvi. Potenciál inhibície CYP3A4 niektorých DAA však môže potláčať tento účinok alebo viesť k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu, aby sa zaistila nepretržitá účinnosť a bezpečnosť.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury) (pozri časť 4.4).

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, je potrebné sa vyhnúť vysokému príjmu draslíka alebo podaniu draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní takrolimu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), je potrebná opatrnosť, keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka.

Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy inhibítor CYP3A4, a preto súbežné používanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cez CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov. Počas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergické/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie

cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretne pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým bol predtým podávaný cyklosporín (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dokázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus môže znížiť klírens kontraceptív na báze steroidov, čím dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa má venovať rozhodovaniu o metódach antikoncepcie.

K dispozícii sú len obmedzené vedomosti o interakciách medzi takrolimom a statínmi. Klinické údaje naznačujú, že farmakokinetika statínov sa väčšinou nemení pri súbežnom podaní s takrolimom.

Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť polčas pentobarbitalu a fenazónu.

Kyselina mykofenolová. S opatrnosťou treba postupovať pri zmene kombinovanej liečby z cyklosporínu, ktorý narúša enterohepatálnu recirkuláciu kyseliny mykofenolovej, na takrolimus, ktorý takýto účinok nemá, nakoľko to môže viesť k zmenám v expozícii kyseliny mykofenolovej. Liečivá, ktoré narúšajú enterohepatálny obeh kyseliny mykofenolovej, môžu znižovať jej plazmatickú hladinu a jej účinnosť. Pri prechode z cyklosporínu na takrolimus alebo naopak môže byť vhodné terapeutické monitorovanie kyseliny mykofenolovej.

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od žien ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Existuje riziko vzniku hyperkaliémie u novorodencov (napr. výskyt u novorodencov je 7,2 %, t. j. 8 zo 111), ktorá má tendenciu spontánne sa normalizovať. Liečbu takrolimom možno zvážiť u tehotných žien, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva a ak očakávaný prínos vyváža potenciálne riziko pre plod. V prípade expozície *in utero* sa odporúča sledovanie novorodenca pre prípad eventuálnych nežiaducich účinkov takrolimu (obzvlášť účinky na obličky).

Výsledky z neintervenčnej postregistračnej štúdie bezpečnosti [EUPAS37025]

Postregistračná štúdia bezpečnosti analyzovala 2 905 gravidít z medzinárodného registra tehotenstiev u transplantovaných pacientok (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) a hodnotila výsledky u žien liečených takrolimom (383 hlásených prospektívne vrátane 247 pacientok s transplantáciou obličiek a 136 pacientok s transplantáciou pečene) a žien liečených inými imunosupresívami. Na základe obmedzených údajov (289 prospektívne hlásených gravidít s expozíciou takrolimu v 1. trimestri) výsledky štúdie nenaznačujú zvýšené riziko závažných malformácií. U žien liečených takrolimom bola pozorovaná vyššia prevalencia spontánneho potratu v porovnaní s alternatívnymi imunosupresívami. U pacientok s transplantáciou obličiek bola tiež vyššia prevalencia preeklampsie u žien liečených takrolimom. Celkovo však nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záveru o riziku týchto výsledkov. U pacientok s transplantáciou obličiek a pečene vystavených takrolimu bolo 45 % až 55 % zo živonarodených detí predčasne narodených, pričom 75 % až 85 % malo normálnu pôrodnú hmotnosť vzhľadom na ich gestačný vek. Podobné výsledky boli pozorované pri iných imunosupresívach, hoci na vyvodenie záverov boli obmedzené dôkazy.

U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré predstavovali toxicitu aj pre matku (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Údaje získané skúmaním u ľudí dokazujú, že takrolimus sa vylučuje do materského mlieka. Keďže sa nedá vylúčiť škodlivý vplyv na novorodenca, ženy nemajú dojčiť, pokiaľ užívajú Tacforius.

Fertilita

Bol pozorovaný negatívny účinok takrolimu na fertilitu samcov potkanov vo forme zníženého počtu spermií a zníženej pohyblivosti spermií (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Takrolimus môže spôsobiť poruchy videnia a neurologické poruchy. Uvedený vplyv môže byť zosilnený, ak sa takrolimus užíva v spojení s alkoholom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch takrolimu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Profil nežiaducich účinkov spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažké stanoviť pre základné ochorenie a súbežné užívanie viacerých liekov.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (vyskytujúce sa u > 10 % pacientov) sú tremor, poškodenie obličiek, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia, infekcie, hypertenzia a insomnie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Ako je dobre známe aj u iných imunosupresív, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované i lokálne infekcie.

U pacientov liečených imunosupresívmi vrátane kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním boli hlásené prípady CMV infekcie, nefropatie spojenej s BK vírusom, rovnako ako prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) spojenej s JC vírusom.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)

U pacientov, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, je zvýšené riziko vzniku malignít. Vo vzťahu k liečbe takrolimom boli hlásené benígne aj malígne novotvary vrátane malignít kože a lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s EBV (Epstein-Barr-Virus) a Kaposiho sarkómu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté:	anémia, trombocytopénia, leukopénia, abnormálne výsledky testov červených krviniek, leukocytóza
menej časté:	koagulopatie, pancytopénia, neutropénia, abnormálne výsledky analýzy koagulácie a krvácania, trombotická mikroangiopatia
zriedkavé:	trombocytopénická purpura, hypoprotrombinémia, febrilná neutropénia
neznáme:	čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolytická anémia

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorým bol podávaný takrolimus, boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé: hirsutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté: diabetes mellitus, hyperglykémia, hyperkaliémia
časté: metabolické acidózy, iné abnormality elektrolytov, hyponatriémia, hypervolémia, hyperurikémia, hypomagneziémia, hypokaliémia, hypokalciémia, znížená chuť do jedla, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriacylglycerolémia, hypofosfatémia
menej časté: dehydratácia, hypoglykémia, hypoproteinémia, hyperfosfatémia

Psychické poruchy

veľmi časté: nespavosť
časté: zmätenosť a dezorientácia, depresia, prejavy úzkosti, halucinácie, duševné poruchy, depresívna nálada, poruchy a výkyvy nálady, nočné mory
menej časté: psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté: bolesti hlavy, triaška
časté: poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vedomia, periférne neuropatie, závraty, parestézie a dyzestázie, porucha písania
menej časté: encefalopatia, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, kóma, abnormality v reči a výslovnosti, paralýza a paréza, amnézia
zriedkavé: hypertónia
veľmi zriedkavé: myasténia
neznáme: syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Poruchy oka

časté: poruchy oka, rozmazané videnie, fotofóbia
menej časté: katarakta
zriedkavé: slepota
neznáme: neuropatia zrakového nervu

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus
menej časté: hypoakúzia
zriedkavé: neurosenzorická hluchota
veľmi zriedkavé: zhoršenie sluchu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

časté: ischemické postihnutie koronárnych artérií, tachykardia
menej časté: srdcové zlyhania, ventrikulárne arytmie a zastavenie srdca, supraventrikulárne arytmie, kardiomyopatie, ventrikulárna hypertrofia, palpitácie
zriedkavé: perikardiálna efúzia
veľmi zriedkavé: Torsades de pointes

Poruchy ciev

veľmi časté: hypertenzia
časté: tromboembolické a ischemické príhody, hypotenzné cievne poruchy, krvácanie, periférne cievne poruchy
menej časté: hlboká žilová trombóza končatín, šok, infarkt myokardu

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté: postihnutie pľúcneho parenchýmu, dyspnoe, pleurálna efúzia, kašeľ, faryngitída, kongescia nosa a zápal
menej časté: respiračné zlyhania, poruchy dýchacej sústavy, astma
zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi časté: hnačka, nauzea
časté: gastrointestinálne prejavy a príznaky, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, zápal gastrointestinálneho traktu, krvácanie gastrointestinálneho traktu, perforácie a vedy gastrointestinálneho traktu, ascites, stomatitída a ulcerácia, zápcha, dyspeptické príznaky a prejavy, flatulencia, plynatosť a distenzia, riedka stolica
menej časté: akútna a chronická pankreatitída, paralytický ileus, gastroezofageálna refluxná choroba, zhoršené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé: pankreatické pseudocysty, neúplný ileus

Poruchy pečene a žlčových ciest

časté: poruchy žlčovéhoodu, poškodenie pečeňových buniek a hepatitída, cholestáza a žltáčka
zriedkavé: veno-okluzívne ochorenie pečene, trombóza artérie pečene
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

časté: vyrážka, pruritus, alopecia, akné, zvýšené potenie
menej časté: dermatitída, fotosenzitivita
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

časté: artralgia, bolesti chrbta, svalové spazmy, bolesti v končatinách
menej časté: poruchy kĺbov
zriedkavé: znížená pohyblivosť

Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté: poškodenie funkcie obličiek
časté: zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, toxická nefropatia, tubulárna nekróza obličiek, abnormality močových ciest, oligúria, príznaky ochorenia močového mechúra a močového
menej časté: hemolyticko-uremický syndróm, anúria
veľmi zriedkavé: nefropatia, hemoragická cystitída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

menej časté: bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie

Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: horúčkavité stavy, bolesť a dyskomfort, astenické stavy, edém, narušené vnímanie telesnej teploty
menej časté: ochorenia podobné chrípke, pocit nervozity, neobvyklé pocity, zlyhanie mnohých orgánov, pocit tlaku na hrudi, teplotná neznášanlivosť
zriedkavé: pády, vedy, zvieranie hrudníka, smäd
veľmi zriedkavé: zvýšenie objemu tukového tkaniva

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

veľmi časté: abnormálne výsledky testov pečeňových funkcií
časté: zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti

menej časté: zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
veľmi zriedkavé: abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

časté: primárna dysfunkcia transplantačného štepu

Vyskytli sa prípady chybných medikácií vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámienky medzi formou takrolimu s okamžitým uvoľňovaním a formou takrolimu s predĺženým uvoľňovaním. Boli hlásené viaceré súvisiace prípady rejekcie transplantátu (z dostupných údajov nie je možné stanoviť frekvenciu).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť v končatinách bola popísaná v mnohých publikovaných kazuistikách ako súčasť syndrómu bolesti vyvolanej inhibítorom kalcineurínu (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome, CIPS). Typicky sa prejavuje ako bilaterálna a symetrická, silná, vzostupná bolesť v dolných končatinách a môže súvisieť s hladinami takrolimu vyššími ako sú terapeutické hladiny. Tento syndróm môže reagovať na zníženie dávky takrolimu. V niektorých prípadoch bolo potrebné prejsť na alternatívnu imunosupresiu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním sú obmedzené. Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania takrolimom s príznakmi, ktoré zahŕňajú tras, bolesť hlavy, nauzeu a vracanie, infekcie, žihľavku, letargiu a zvýšené hladiny močovínového dusíka v krvi, kreatinínu v sére a alanínaminotransferázy.

Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum na takrolimus. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, je nutné urobiť všeobecné podporné opatrenia a nasadiť symptomatickú liečbu.

Na základe vysokej molekulárnej hmotnosti, zlej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny plazmy a erytrocyty sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. U jednotlivých pacientov s veľmi vysokými plazmatickými hladinami je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. V prípadoch perorálnej intoxikácie môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02

Mechanizmus účinku

Na molekulovej úrovni sa zdajú byť účinky takrolimu sprostredkované väzbou na cytozolový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu tejto zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii od vápnika závislých transdukčných signálnych dráh T-buniek, čím sa zabráni transkripcii určitej skupiny génov pre cytokíny.

Takrolimus je silne účinné imunosupresívum, jeho aktivita bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo* experimentmi.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štep. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a proliferáciu B-buniek závislú na T-pomocných bunkách, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ -interferón) a expresiu receptora interleukínu-2.

Výsledky z klinických skúšaní s kapsulami takrolimu s predĺženým uvoľňovaním užívanými raz denne

Transplantácia pečene

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, oboch v kombinácii s kortikosteroidmi, u 471 príjemcov transplantovanej pečene *de novo*. Počet prípadov biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie počas prvých 24 týždňov po transplantácii bol 32,6 % v skupine užívajúcej kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním (N = 237) a 29,3 % v skupine užívajúcej kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (N = 234). Rozdiel v účinnosti liečby (kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním - kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním) bol 3,3 % (95 % interval spoľahlivosti [-5,7 %, 12,3 %]). Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 89,2 % pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a 90,8 % pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním; v ramene s kapsulami takrolimu s predĺženým uvoľňovaním zomrelo 25 pacientov (14 žien, 11 mužov) a v ramene s kapsulami takrolimu s okamžitým uvoľňovaním zomrelo 24 pacientov (5 žien, 19 mužov). 12-mesačné prežívanie štep bolo 85,3 % pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a 85,6 % pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním.

Transplantácia obličky

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, oboch v kombinácii s mykofenolátmofetilom (MMF, mycophenolate mofetil) a kortikosteroidmi, u 667 príjemcov transplantovanej obličky *de novo*. Počet prípadov biopsiou potvrdenej akútnej rejekcie počas prvých 24 týždňov po transplantácii bol 18,6 % v skupine užívajúcej kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním (N = 331) a 14,9 % v skupine užívajúcej kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (N = 336). Rozdiel v účinnosti liečby (kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním - kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním) bol 3,8 % (95 % interval spoľahlivosti [-2,1 %, 9,6 %]). Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 96,9 % pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a 97,5 % pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním; v ramene s kapsulami takrolimu s predĺženým uvoľňovaním zomrelo 10 pacientov (3 žien, 7 mužov) a v ramene s kapsulami takrolimu s okamžitým uvoľňovaním zomrelo 8 pacientov (3 žien, 5 mužov). 12-mesačné prežívanie štep bolo 91,5 % pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním a 92,8 % pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním.

Porovnávala sa účinnosť a bezpečnosť kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, cyklosporínu a kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, všetkých v kombinácii s protilátkovou indukciou basiliximabom, MMF a kortikosteroidmi, u 638 príjemcov transplantovanej obličky *de novo*. Výskyt zlyhania účinnosti po 12 mesiacoch (definovaný ako úmrtie, strata štep, biopsiou potvrdená akútna rejekcia alebo nemožnosť ďalšieho sledovania pacienta) bol 14,0 % v skupine užívajúcej kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním (N = 214), 15,1 % v skupine užívajúcej kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (N = 212) a 17,0 % v cyklosporínovej skupine (N = 212). Rozdiel v liečbe bol -3,0 % (kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-9,9 %, 4,0 %]) pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním verus cyklosporín a -1,9 % (kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním - cyklosporín) (95,2 % interval spoľahlivosti [-8,9 %, 5,2 %]) pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním verus cyklosporín. Podiel prežívajúcich pacientov po 12 mesiacoch bol 98,6 % pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, 95,7 % pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním a 97,6 % pre cyklosporín;

v ramene s kapsulami takrolimu s predĺženým uvoľňovaním zomreli 3 pacienti (všetko muži), v ramene s kapsulami takrolimu s okamžitým uvoľňovaním zomrelo 10 pacientov (3 ženy, 7 mužov) a v cyklosporínovom ramene zomrelo 6 pacientov (3 ženy, 3 muži). 12-mesačné prežívanie štep bolo 96,7 % pre kapsuly takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, 92,9 % pre kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním a 95,7 % pre cyklosporín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním podávaných dvakrát denne pri primárnych transplantáciách orgánov

V prospektívnych štúdiách sa perorálne kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním sledovali ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po transplantácii čreva. Celkovo bol bezpečnostný profil perorálnych kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním v týchto publikovaných štúdiách podobný tomu, aký zaznamenali vo veľkých štúdiách, kde sa kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním použili v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú sumarizované nižšie.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza nedávnej multicentrickej štúdie, v ktorej sa používali kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní v pomere 1 : 1 buď na takrolimus, alebo na cyklosporín. Terapia takrolimom sa začala ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimom než u pacientov liečených cyklosporínom (11,5 % verus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86 % verus 8,57 %). Miera prežitia po jednom roku bola 80,8 % v takrolimovej a 83 % v cyklosporínovej skupine.

V inej randomizovanej štúdii sa porovnávalo 66 pacientov liečených takrolimom a 67 pacientov liečených cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 10 až 20 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 83 % pacientov v takrolimovej a 71 % pacientov v cyklosporínovej skupine, po dvoch rokoch bol tento pomer 76 % voči 66 %. Akútnych rejekčných epizód na 100 paciento-dní bolo numericky menej v takrolimovej (0,85 epizódy) ako v cyklosporínovej skupine (1,09 epizódy). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov v takrolimovej skupine v porovnaní s 38,0 % pacientov v cyklosporínovej skupine ($p = 0,025$). Signifikantne viacej pacientov liečených cyklosporínom ($n = 13$) vyžadovalo prechod na takrolimus ako pacientov liečených takrolimom na cyklosporín ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

V ďalšej štúdii v dvoch centrách bolo randomizovaných 26 pacientov do takrolimovej skupiny a 24 pacientov do cyklosporínovej skupiny. Takrolimus sa začal podávať ako kontinuálna intravenózna infúzia v dávke 0,05 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu 12 až 15 ng/ml. Po jednom roku prežívalo 73,1 % v takrolimovej skupine a 79,2 % v cyklosporínovej skupine. Bez akútnej rejekcie bolo viacej pacientov v takrolimovej skupine po 6 mesiacoch (57,7 % verus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verus 33,3 %).

Tieto tri štúdie preukázali podobné miery prežívania. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimu vo všetkých troch štúdiách a v jednej z nich zaznamenali signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis obliterans s takrolimom.

Transplantácia pankreasu

Na multicentrickej štúdii, v ktorej sa užívali perorálne kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním, sa zúčastnilo 205 pacientov, ktorým bol simultánne transplantovaný pankreas a oblička a ktorí boli randomizovaní na takrolimus ($n = 103$) alebo na cyklosporín ($n = 102$). Počiatočná perorálna dávka takrolimu podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na cieľové hladiny na konci dávkovacieho intervalu 8 až 15 ng/ml do piateho dňa a 5 až 10 ng/ml po šiestom mesiaci. Miera prežitia pankreasu po jednom roku bola signifikantne vyššia s takrolimom: 91,3 % verzus 74,5 % s cyklosporínom ($p < 0,0005$), zatiaľ čo miera prežitia obličkového štepu bola v oboch skupinách podobná. Celkovo bola liečba zmenená z cyklosporínu na takrolimus u 34 pacientov, zatiaľ čo alternatívnu liečbu si vyžadovalo len 6 pacientov v skupine s takrolimom.

Transplantácia čriev

Publikované klinické údaje z jedného centra týkajúce sa používania perorálne podávaných kapsúl takrolimu s okamžitým uvoľňovaním na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí dostávali takrolimus a prednizón, preživalo 75 % po 1 roku, 54 % po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali s narastajúcimi skúsenosťami počas obdobia 11 rokov. Predpokladá sa, že rôzne inovácie, napr. techniky na skorú detekciu infekcií vírusom Epstein-Barrovej (EBV) a CMV, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie daklizumabu, čo je antagonista interleukínu-2, nižšie počiatočné dávky takrolimu s cieľovými hladinami na konci dávkovacieho intervalu 10 až 15 ng/ml a najnovšie ožarovanie aloštep, prispievajú v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať takrolimus cez gastrointestinálny trakt. Voľný takrolimus sa zvyčajne rýchlo absorbuje. Tacforius je lieková forma takrolimu s predĺženým uvoľňovaním, výsledkom čoho je predĺžený absorpčný profil po perorálnom podaní s priemerným časom dosiahnutia maximálnej koncentrácie v krvi (C_{max}) približne 2 hodiny (t_{max}).

Absorpcia je rôzna a priemerná biodostupnosť takrolimu (vo forme kapsúl s okamžitým uvoľňovaním) podávaného perorálne je v rozpätí 20 % - 25 % (individuálny rozsah u dospelých pacientov je 6 % - 43 %). Biodostupnosť kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním podávaného perorálne sa znížila, ak bol užitý po jedle. Rýchlosť i rozsah absorpcie kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním sa pri užívaní s jedlom znížili.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu takrolimu, a preto sa liečba liekom Tacforius môže začať perorálne.

U kapsúl takrolimu s predĺženým uvoľňovaním je výrazná korelácia medzi AUC a hladinami v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu pri rovnováhe. Monitorovanie hladín v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia

U ľudí sa distribúcia takrolimu po intravenózne infúzii môže hodnotiť ako dvojfázová.

V systémovej cirkulácii sa takrolimus silne viaže na erytrocyty v distribučnom pomere koncentrácií v plnej krvi/plazme približne 20 : 1. V plazme sa takrolimus značne viaže (> 98,8 %) na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín.

Takrolimus sa vo veľkej miere distribuuje v tele. Rovnovážny distribučný objem založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na plnej krvi sú v priemere 47,6 l.

Biotransformácia

Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4 (CYP3A4) a cytochrómom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jediného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná ako u takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. V systémovom krvnom obehu je prítomný v nízkej koncentrácii len jeden z neaktívnych metabolitov. Preto sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

Eliminácia

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov bol priemerný celkový telesný klírens stanovený z celkových koncentrácií v krvi na úrovni 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h, podľa uvedeného poradia. Nízky hematokrit a nízka hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu, sa považujú za faktory zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je priemerný polčas v krvi približne 43 hodín.

Po intravenóznom a perorálnom podaní takrolimu značeného uhlíkom ^{14}C sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2 % rádioaktivity sa eliminovalo močom. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu sa detegovalo v moči a stolici, čo indikuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žľč je hlavnou cestou vylučovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a pavianoch boli postihnuté hlavne obličky a pankreas. U potkanov mal takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimu.

U niektorých druhov zvierat bolo pozorované predĺženie intervalu QTc, keď bol takrolimus podaný intravenózne formou rýchlej infúzie/bolusovej injekcie v dávke od 0,1 do 1,0 mg/kg. Maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahli pri dávkach, ktoré boli vyššie ako 150 ng/ml, čo zodpovedá viac ako 6-násobku priemerných vrcholových koncentrácií pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách s kapsulami takrolimu s predĺženým uvoľňovaním.

Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola obmedzená na dávky, ktoré mali významnú toxicitu pre materské zvieratá. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc vrátane pôrodu a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast.

U potkanov bol pozorovaný negatívny účinok takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

etylcelulóza
hypromelóza 2910
monohydrát laktózy
magnéziumstearát

Plášť kapsuly

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
ponceau 4R (E124)
želatína

Tlačové farbivo

šelak
propylénglykol
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Takrolimus nie je kompatibilný s PVC (polyvinylchlorid). Hadičky, injekčné striekačky a iné pomôcky používané pri príprave suspenzie z kapsúl Tacforius nesmú obsahovať PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

Tacforius 0,5 mg/1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

2 roky

Tacforius 3 mg/5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

30 mesiacov

Po otvorení hliníkového obalu: 1 rok

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/PVDC hliníkový blister alebo blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávok, zabalený do hliníkového vrečka s vysušovadlom obsahujúci 10 kapsúl v blistri.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosti balenia: 30, 50 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch s perforáciou.

Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Veľkosti balenia: 30, 50, 60 a 100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch alebo 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 a 100 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním v blistroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe imunosupresívnych účinkov takrolimu sa počas prípravy musí zabrániť vdýchnutiu prášku nachádzajúceho sa v kapsulách alebo jeho priamemu kontaktu s pokožkou alebo sliznicami. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a vypláchnite zasiahnuté oko alebo oči.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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 tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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 tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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 tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. decembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

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

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

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
30 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedenkrát denne.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tacforius 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 0,5 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

HLINÍKOVÉ VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 0,5 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
30 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
60 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
60 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedenkrát denne.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tacforius 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 1 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

HLINÍKOVÉ VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 1 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
30 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedenkrát denne.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tacforius 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 3 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

HLINÍKOVÉ VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 3 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a ponceau 4R. Pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
30 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
50 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním
100 x 1 tvrdých kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Jedenkrát denne.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Neprehltnite vysušovadlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Tacforius 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 5 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

HLINÍKOVÉ VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Tacforius 5 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
takrolimus

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Užite všetky kapsuly do 1 roka po otvorení hliníkového obalu a pred dátumom expirácie.

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Jedenkrát denne.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním
Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

takrolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tacforius a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tacforius
3. Ako užívať Tacforius
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tacforius
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tacforius a na čo sa používa

Tacforius obsahuje liečivo takrolimus. Je to imunosupresívum (potláča nežiaduce imunitné reakcie). Po transplantácii (pečene, obličiek) sa váš imunitný systém pokúsi nový orgán odmietnuť. Tacforius sa používa na kontrolu tejto prirodzenej imunitnej reakcie, čím umožní vášmu telu transplantovaný orgán prijať.

Tacforius sa môže použiť aj v prípade pretrvávajúceho odmietania transplantovanej pečene, obličky, srdca alebo iného orgánu, keď vaša predchádzajúca iná liečba nebola schopná imunitnú reakciu po transplantácii kontrolovať.

Tacforius sa používa u dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tacforius

Neužívajte Tacforius

- ak ste alergický na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na sirolimus alebo na ktorékoľvek makrolidové antibiotikum (napr. erytromycín, klaritromycín, josamycín).

Upozornenia a opatrenia

Kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním (napr. Tacni) aj kapsuly Tacforius s predĺženým uvoľňovaním obsahujú liečivo takrolimus. Kapsuly Tacforius s predĺženým uvoľňovaním sa však užívajú raz denne, zatiaľ čo kapsuly s okamžitým uvoľňovaním sa užívajú dvakrát denne. Je to z toho dôvodu, že kapsuly Tacforius umožňujú predĺžené uvoľňovanie takrolimu (pomalé uvoľňovanie počas

dlhej doby). Kapsuly Tacforius s predĺženým uvoľňovaním a kapsuly takrolimu s okamžitým uvoľňovaním nie sú vzájomne zameniteľné.

Predtým, ako začnete užívať Tacforius, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak užívate ktorékoľvek lieky uvedené nižšie v časti „Iné lieky a Tacforius“,
 - ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou,
 - ak máte hnačku dlhšie ako jeden deň,
 - ak cítite silnú bolesť brucha sprevádzanú príznakmi alebo bez ďalších príznakov, ako sú zimnica, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie,
 - ak máte zmenenú elektrickú aktivitu vášho srdca nazývanú „predĺženie QT intervalu“,
 - ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev, známe ako trombotická mikroangiopatia/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví horúčka, modriny pod kožou (ktoré sa môžu prejavovať ako červené bodky), nevysvetliteľná únava, zmätenosť, zožltnutie kože, alebo očí, znížená tvorba moču, strata zraku a záchvaty (pozri časť 4). Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku týchto príznakov sa môže zvýšiť.

Vyhňte sa užívaniu akýchkoľvek rastlinných liečiv, napr. ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) alebo iných rastlinných prípravkov, pretože môžu ovplyvniť účinnosť a dávku Tacforius, ktorú potrebujete užiť. V prípade pochybností sa pred užitím rastlinných prípravkov alebo liečiv poraďte so svojím lekárom.

Je možné, že bude potrebné, aby váš lekár upravil vašu dávku lieku Tacforius.

Buďte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom. Váš lekár môže občas potrebovať urobiť testy krvi, moču, činnosti srdca a zraku na stanovenie správnej dávky lieku Tacforius.

Pokiaľ užívate Tacforius, musíte obmedziť vystavovanie sa slnečnému a UV (ultrafialovému) žiareniu. Je to preto, že imunosupresíva môžu zvýšiť riziko zhubných nádorov kože. Noste vhodný ochranný odev a používajte opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom.

Preventívne opatrenie týkajúce sa manipulácie:

Počas prípravy sa musí zabrániť priamemu kontaktu prášku nachádzajúceho sa v kapsulách s akoukoľvek časťou vášho tela, ako napr. pokožka alebo oči, a jeho vdýchnutiu. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a oči.

Deti a dospievajúci

Tacforius sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Tacforius

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neodporúča sa užívanie lieku Tacforius spolu s cyklosporínom (iný liek používaný na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu).

Ak potrebujete navštíviť lekára iného, ako je váš špecialista v oblasti transplantológie, oznámte mu, že užívate takrolimus. Ak by ste mali užívať iný liek, ktorý by mohol zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimu v krvi, môže byť potrebná konzultácia vášho lekára so špecialistom v oblasti transplantológie.

Hladiny lieku Tacforius v krvi môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate, a hladiny iných liekov v krvi môžu byť ovplyvnené užívaním lieku Tacforius, čo si môže vyžadovať prerušenie užívania, zvýšenie alebo zníženie dávky lieku Tacforius.

U niektorých pacientov došlo pri užívaní iných liekov k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi. To môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ako napr. problémy s obličkami, problémy s nervovým systémom a poruchy srdcového rytmu (pozri časť 4).

Účinok na hladiny lieku Tacforius v krvi sa môže vyskytnúť veľmi skoro po začatí liečby iným liekom, preto môže byť potrebné časté a nepretržité sledovanie hladín lieku Tacforius v krvi v období prvých pár dní od začatia liečby iným liekom a pravidelne kým liečba iným liekom pokračuje. Niektoré iné lieky môžu spôsobiť zníženie hladín takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Dôležité je oznámiť svojmu lekárovi najmä, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali liečivá ako:

- antimykotické lieky a antibiotiká, osobitne takzvané makrolidové antibiotiká používané na liečbu infekcií, napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungín, telitromycín, erytromycín, klaritromycín, josamycín, azitromycín, rifampicín, rifabutín, izoniazid a flukloxacilín,
- letermovir, používaný na prevenciu ochorenia spôsobeného CMV (ľudským cytomegalovírusom),
- inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zosilňujúci liek kobicistát a kombinované tablety alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy HIV (efavirenz, etravirín, nevirapín), ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV,
- inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir, kombinácia ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir), ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C,
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid alebo mitotán (používané na liečbu niektorých typov rakoviny),
- kyselina mykofenolová, ktorá sa používa na potlačenie imunitného systému, aby sa zabránilo odmietnutiu transplantátu,
- lieky na vredy žalúdka a návrat kyslého obsahu žalúdka do pažeráka (napr. omeprazol, lanzoprazol alebo cimetidín),
- antiemetiká, ktoré sa používajú na liečbu nutkania na vracanie a vracania (napr. metoklopramid),
- cisaprid alebo antacidum hydroxid horečnato-hlinitý, používané na liečbu pálenia záhy,
- antikoncepcné tablety alebo inú hormonálnu liečbu s etinylestradiolom, hormonálnu liečbu s danazolom,
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov so srdcom (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil),
- antiarytmiká (amiodarón) používané na liečbu arytmie (nepravidelný tlkot srdca),
- lieky známe ako „statíny“, ktoré sa používajú na liečbu zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolov,
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie,
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov)
- metamazol používaný na liečbu bolesti a horúčky,
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón, patriace do skupiny kortikosteroidov, ktoré sa používajú na liečbu zápalov alebo na potlačenie imunitného systému (napr. odmietnutie transplantátu),
- nefazodón, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo výťažky z rastliny *Schisandra sphenanthera*.

Ak sa liečite na hepatitídu C, povedzte to svojmu lekárovi. Liečba liekmi na hepatitídu C môže zmeniť funkciu vašej pečene a ovplyvniť hladiny takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi môžu klesnúť alebo sa zvýšiť v závislosti od liekov predpísaných na liečbu hepatitídy C. Po začatí liečby hepatitídy C, váš lekár pravdepodobne bude musieť dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi a urobiť potrebné úpravy dávky Tacforius.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate alebo potrebujete užívať ibuprofén (používaný na liečbu horúčky, zápalu a bolesti), antibiotiká (kotrimoxazol, vankomycín alebo aminoglykozidy, ako napr. gentamycín), amfotericín B (používaný na liečbu mykotických) alebo antivirotiká (používané

na liečbu vírusovej infekcie, napr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Pri ich súbežnom užívaní s liekom Tacforius sa môžu zhoršiť ťažkosti s obličkami alebo nervovým systémom.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate sirolimus alebo everolimus. Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku trombotickej mikroangiopatie, trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu sa môže zvýšiť (pozri časť 4).

Pokiaľ užívate Tacforius, váš lekár potrebuje tiež vedieť, či užívate výživové doplnky obsahujúce draslík alebo určité diuretiká používané na zlyhávanie srdca, vysoký krvný tlak a ochorenie obličiek (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) alebo antibiotiká trimetoprim alebo kotrimoxazol, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v krvi, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, napr. ibuprofén) používané pri horúčke, zápale a bolesti, antikoagulanciá (lieky na riedenie krvi) alebo lieky na perorálne použitie na liečbu cukrovky.

Ak potrebujete akékoľvek očkovanie, oznámte to vopred svojmu lekárovi.

Tacforius a jedlo a nápoje

Pokiaľ užívate Tacforius, nesmiete jesť grapefruit (aj vo forme džúsu), pretože ten môže ovplyvniť hladinu lieku v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Výsledky tehotenstva u žien liečených takrolimom a žien liečených inými imunosupresívami hodnotila jedna štúdia. Hoci v tejto štúdii nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záverov, u pacientok s transplantáciou pečene a obličiek liečených takrolimom bol hlásený vyšší výskyt potratov a u pacientok s transplantáciou obličiek vyšší výskyt pretrvávajúcej hypertenzie spojenej so stratou bielkovín močom, ktorá sa rozvíja počas tehotenstva alebo v období po pôrode (stav nazývaný preeklampsia). Nezistilo sa zvýšené riziko závažných vrodených chýb spojených s používaním takrolimu.

Tacrolimus prechádza do materského mlieka. Preto ak užívate liek Tacforius, nemôžete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neved'te vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte žiadne stroje, ak cítite závrat alebo sa cítite ospalo a ak máte po užívaní kapsúl Tacforius problémy s jasným videním. Ak pijete alkohol, tieto účinky sú častejšie.

Tacforius obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Kapsuly Tacforius 5 mg obsahujú farbivo ponceau 4R

Môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať Tacforius

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tento liek vám má predpisovať len lekár so skúsenosťami v liečbe pacientov po transplantácii.

Keď si vyzdvihujete svoj predpísaný liek v lekární, vždy sa ubezpečte, či vám vydali ten istý liek s obsahom takrolimu, aký užívate, s výnimkou prípadov, keď váš špecialista na transplantológiu súhlasil so zámenou za iný liek s obsahom takrolimu. Tento liek máte užívať raz denne. Ak vzhľad tohto lieku nie je rovnaký ako obvykle, alebo ak sa pokyny na užívanie zmenili, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste sa ubezpečili, že užívate správny liek.

Počiatočnú dávku, ktorá má zabrániť odmietnutiu vášho transplantovaného orgánu, stanoví váš lekár podľa vašej telesnej hmotnosti. Počiatočné denné dávky podané hneď po transplantácii sú zvyčajne v rozpätí

0,10 - 0,30 mg na kg telesnej hmotnosti denne

v závislosti od transplantovaného orgánu. Rovnaká dávka môže byť použitá na liečbu rejekcie.

Vaša dávka závisí od vášho celkového stavu a od toho, aké ďalšie imunosupresíva užívate.

Po začatí liečby liekom Tacforius bude váš lekár často vykonávať krvné testy, aby stanovil správnu dávku. Následne bude nevyhnutné, aby váš lekár pravidelne vykonával krvné testy na stanovenie správnej dávky a na občasnú úpravu dávky. Váš lekár zvyčajne zníži dávku lieku Tacforius, keď sa váš stav stabilizuje. Povie vám, koľko kapsúl máte užívať a ako často.

Bude potrebné, aby ste užívali Tacforius každý deň, pokiaľ budete potrebovať imunosupresiu ako prevenciu proti odmietnutiu vášho transplantovaného orgánu. Buďte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom.

Tacforius sa užíva perorálne raz denne ráno. Tacforius užívajte nalačno alebo 2 až 3 hodiny po jedle. Potom aspoň 1 hodinu nejedzte. Kapsuly užite hneď, ako ich vyberiete z blistra. Kapsula sa musí prehltnúť **celá** a zapíť pohárom vody. Neprehltnite vysušovadlo zabalené vo fóliovom vrecku.

Ak užijete viac lieku Tacforius, ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa kapsúl, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšiu nemocničnú pohotovosť.

Ak zabudnete užiť Tacforius

Ak ste zabudli užiť kapsuly ráno, užite ich v ten istý deň čo možno najskôr. Neužívajte dvojnásobnú dávku nasledujúce ráno.

Ak prestanete užívať Tacforius

Ak prerušíte vašu liečbu liekom Tacforius, môže sa zvýšiť riziko odmietnutia vášho transplantovaného orgánu. Vašu liečbu neprerušujte, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tacforius oslabuje mechanizmy obranyschopnosti (imunitný systém) vášho tela, ktoré nebudú až tak účinné voči infekciám. Preto ak užívate Tacforius, môžete byť náchylnejší na infekcie.

Niektoré infekcie môžu byť závažné alebo smrteľné a môžu zahŕňať infekcie spôsobené baktériami, vírusmi, hubami, parazitmi alebo inými infekciami.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie ako:

- horúčka, kašeľ, bolesť hrdla, pocit slabosti alebo celkový pocit nepohody
- strata pamäti, problémy s myslením, problémy s chôdzou alebo strata zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia - PML).

Môžu sa vyskytnúť závažné účinky vrátane alergických a anafylaktických reakcií. Po liečbe liekom Tacforius boli hlásené zhubné a nezhubné nádory.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás prejavia alebo máte podozrenie, že by sa u vás mohli prejaviť nasledujúce závažné nežiaduce účinky:

Závažné časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- perforácia tráviaceho traktu: silná bolesť brucha, ktorá je alebo nie je sprevádzaná inými príznakmi, ako sú zimomriavky, horúčka, pocit na vracanie alebo vracanie,
- nedostatočná funkcia vášho transplantovaného orgánu,
- rozmazané videnie.

Závažné menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- trombotická mikroangiopatia (poškodenie najmenších krvných ciev) vrátane hemolyticko-uremického syndrómu, stavu s nasledujúcimi príznakmi: močíte málo alebo nemočíte vôbec (akútne zlyhanie obličiek), extrémna únava, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka) a nadmerný vznik krvných podliatin alebo krvácanie a prejavy infekcie.

Závažné zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):

- trombotická trombocytopenická purpura, je to stav zahŕňajúci poškodenie najmenších krvných ciev a je charakterizovaný horúčkou a krvnými podliatinami pod kožou, ktoré môžu vyzerat' ako červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky s alebo bez nevysvetliteľnej extrémnej únavy, zmätenosti, zožltnutia kože alebo očí (žltáčka), s príznakmi akútneho zlyhania obličiek (močíte málo alebo nemočíte vôbec), strata zraku a záchvaty,
- toxická epidermálna nekrolýza: erózie a pľuzgiere na koži alebo slizniciach, červená opuchnutá koža, ktorá sa na veľkých plochách môže odlupovať z tela,
- slepota.

Závažné veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):

- Stevensov-Johnsonov syndróm: nevysvetliteľná rozsiahla bolesť kože, opuch tváre, závažné ochorenie s pľuzgiermi na koži, v ústach, na očiach a pohlavných orgánoch, žihľavka, opuch jazyka, šíriaca sa červená alebo fialová kožná vyrážka, olupovanie kože,
- *Torsades de pointes*: zmena srdcovej frekvencie, ktorá môže ale nemusí byť sprevádzaná príznakmi ako sú bolesť na hrudníku (angina), mdloba, závrat alebo pocit na vracanie, palpitácie (pocit búšenia srdca) a ťažkosti s dýchaním.

Závažné vedľajšie účinky – frekvencia neznáma (z dostupných údajov):

- oportúnne infekcie (bakteriálne, mykotické, vírusové a protozoálne): dlhšie trvajúca hnačka, horúčka, bolesť v hrdle,
- následne po liečbe boli ako výsledok potlačenia imunity hlásené nezhubné a zhubné nádory, vrátane malígnej rakoviny kože a zriedkavého typu rakoviny, ktorá môže zahŕňať kožné lézie známe ako Kaposiho sarkóm. Príznaky zahŕňajú kožné zmeny, ako sú novovzniknuté alebo meniace sa sfarbenie, lézie alebo hrčky,
- boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (veľmi závažné zníženie počtu červených krviniek v krvi), hemolytickej anémie (znížené množstvo červených krviniek v krvi spôsobené ich nadmerným rozpadom sprevádzané únavou) a febrilnej neutropénie (zníženie typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, sprevádzaná horúčkou). Nie je presne známe, ako často sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú. Nemusíte mať nijaké príznaky alebo v závislosti od závažnosti stavu, môže sa u vás vyskytnúť: únava, apatia, nadmerná bledosť kože (sinavosť), dýchavičnosť, závrate, bolesť hlavy, bolesť na hrudníku a chladné ruky a nohy,
- prípady agranulocytózy (závažne znížený počet bielych krviniek v krvi sprevádzaný výskytom vredov v ústach, horúčkou a infekciou (infekciami)). Nemusíte mať žiadne príznaky alebo môžete náhle pocítiť horúčku, zimnicu a bolesti v hrdle,
- alergické a anafylaktické reakcie s nasledujúcimi príznakmi: náhle vznikajúca svrbiaca vyrážka (žihľavka), opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla (čo môže zapríčiniť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním) a môžete mať pocit na odpadnutie,

- syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES): bolesť hlavy, zmätenosť, zmeny nálady, záchvaty a poruchy zraku. Mohlo by ísť o prejavy poruchy s názvom syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie, ktorá bola hlásená u niektorých pacientov liečených takrolimom,
- neuropatia zrakového nervu (poruchy zrakového nervu): problémy s videním ako je rozmazané videnie, zmeny vnímania farieb, problém rozpoznať detaily alebo obmedzenie vášho zorného poľa.

Po užití Tacforius sa môžu tiež vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky a mohli by byť závažné:

Boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (veľmi závažné zníženie počtu červených krviniek), agranulocytózy (závažne znížený počet bielych krviniek), hemolytickej anémie (pokles počtu červených krviniek z dôvodu ich nadmerného rozpadu) a febrilnej neutropénie (zníženie typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, sprevádzaná horúčkou). Nie je presne známe, ako často sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zvýšený cukor v krvi, cukrovka, zvýšený draslík v krvi,
- ťažkosti so spánkom,
- triaška, bolesti hlavy,
- zvýšený krvný tlak,
- výsledky testov pečenných funkcií mimo normy,
- hnačka, pocit na vracanie,
- problémy s obličkami.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zníženie počtu krvných buniek (krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek), zvýšenie počtu bielych krviniek, zmeny počtu červených krviniek (zistené z vyšetrení krvi),
- zníženie horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, nadmerný obsah tekutín, zvýšenie kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, zvýšená kyslosť krvi, iné zmeny solí v krvi (zistené z vyšetrení krvi),
- prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresie, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy,
- záchvaty, poruchy vedomia, trpnutie a zníženie citlivosti (niekedy bolestivé) rúk a chodidiel, závraty, zníženie schopnosti písať, poruchy nervového systému,
- zvýšená citlivosť na svetlo, ochorenia oka,
- zvonenie v ušiach,
- znížený prietok krvi v srdcových cievach, zrýchlený tep,
- krvácanie, čiastočné alebo celkové upchatie ciev, znížený krvný tlak,
- dýchavičnosť, zmeny pľúcneho tkaniva, hromadenie tekutiny okolo pľúc, zápal hltana, kašeľ, príznaky podobné chrípke,
- zápaly alebo vredy spôsobujúce bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie žalúdka, zápaly alebo vredy v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesti brucha, tráviace ťažkosti, zápcha, plynatosť, nadúvanie, riedka stolica, žalúdočné problémy,
- poruchy žlčového, zožltnutie kože v dôsledku problémov s pečeňou, poškodenie tkaniva pečene a zápal pečene,
- svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, akné, zvýšené potenie,
- bolesť kĺbov, končatín, chrbta a chodidiel, svalové kŕče,
- nedostatočná činnosť obličiek, znížená tvorba moču, narušené alebo bolestivé močenie,
- celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v tele, bolesť a nevoľnosť, zvýšenie enzýmu alkalického fosfatázy vo vašej krvi, priberanie, narušený pocit vnímania teploty.

-

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zmeny v zrážaní krvi, zníženie počtu všetkých typov krvných buniek (zistené z vyšetrení krvi),
- dehydratácia,
- znížená hladina bielkovín alebo cukru v krvi, zvýšené fosfáty v krvi,

- kóma, krvácanie do mozgu, mozgová príhoda, ochrnutie, poruchy mozgu, odchýlky v reči a vo výslovnosti, problémy s pamäťou,
- očný zákal, čiastočná strata sluchu,
- nepravidelný tep, zastavenie srdca, znížená výkonnosť vášho srdca, poruchy srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší tlkot srdca, netypické EKG, neobvyklý pulz a počet úderov srdca,
- krvná zrazenina v žilách končatín, šok,
- ťažkosti s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma,
- upchatie čreva, zvýšená hladina enzýmu amylázy v krvi, spätný prechod obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka,
- zápal kože, pocit pálenia na slnku,
- poruchy kĺbov,
- neschopnosť vymočiť sa, bolestivá menštruácia a neobvyklé menštruačné krvácanie,
- súčasné zlyhanie viacerých orgánov, choroba podobná chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku na hrudi, nervozita alebo neobvyklý pocit, zvýšená hladina enzýmu laktátdehydrogenázy vo vašej krvi, úbytok hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- malé krvácania na vašej pokožke z dôvodu krvných zrazenín,
- zvýšená stuhnutosť svalov,
- hluchota,
- hromadenie tekutiny okolo srdca,
- náhle sťažené dýchanie,
- vytváranie cýst v pankrease,
- problémy s prietokom krvi v pečeni,
- závažné ochorenie spojené s vytváraním pľuzgierov na koži, v ústach, očiach a na genitáliách, zvýšené ochlpenie,
- smäd, pády, pocit stiahnutia hrudníka, znížená pohyblivosť, vred.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- svalová slabosť,
- výsledok snímkovania srdca mimo normy,
- zlyhanie pečene,
- bolestivé močenie s prítomnosťou krvi v moči,
- zvýšenie objemu tukového tkaniva.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tacforius

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Po otvorení hliníkovej fólie spotrebujte všetky tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním do 1 roka.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tacforius obsahuje

- Liečivo je takrolimus.
Každá kapsula Tacforius 0,5 mg obsahuje 0,5 mg takrolimu (ako monohydrát).
Každá kapsula Tacforius 1 mg obsahuje 1 mg takrolimu (ako monohydrát).
Každá kapsula Tacforius 3 mg obsahuje 3 mg takrolimu (ako monohydrát).
Každá kapsula Tacforius 5 mg obsahuje 5 mg takrolimu (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly
hypromelóza 2910, etylcelulóza, laktóza, stearát horečnatý.
Plášť kapsuly
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), želatína
Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním: červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172), farbivo ponceau 4R (E124), želatína
Tlačové farbivo
šelak, propylénglykol, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný

Ako vyzerá Tacforius a obsah balenia

Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly s označením „TR“ na svetložltej hornej časti kapsuly a „0,5 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly s označením „TR“ na bielej hornej časti kapsuly a „1 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly s označením „TR“ na svetlooranžovej hornej časti kapsuly a „3 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Tvrdé želatínové kapsuly s označením „TR“ na sivočervenej hornej časti kapsuly a „5 mg“ na svetlooranžovom tele kapsuly.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Dodávajú sa v blisteroch alebo blisteroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannom fóliovom vrecku vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50 a 100 kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch alebo s 30 x 1, 50 x 1 a 100 x 1 kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

Dodávajú sa v blisteroch alebo blisteroch s perforáciou, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky, po 10 kapsúl v ochrannom fóliovom vrecku vrátane vysušovadla. Dostupné sú balenia s 30, 50, 60 a 100 kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch alebo s 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1 a 100 x 1 kapsulami s predĺženým uvoľňovaním v blisteroch, umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

Výrobca

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemecko

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

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 12886400

Danmark

Malta

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
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>