

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Tacforius 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 53,725 mg laktoze.

Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 107,45 mg laktoze.

Tacforius 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 322,35 mg laktoze.

Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Ena trda kapsula s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 537,25 mg laktoze in 0,0154 mg rdeče 4R.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem (kapsula s podaljšanim sproščanjem)

Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki imajo na svetlo rumenem pokrovčku odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "0.5 mg".

Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki imajo na belem pokrovčku odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "1 mg".

Tacforius 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki imajo na svetlo oranžnem pokrovčku odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "3 mg".

Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Želatinske kapsule, ki imajo na sivkasto rdečem pokrovčku odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "5 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi ledvic ali jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Tacforius je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se jemlje enkrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Tacforius mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje. Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje.

Različne peroralne farmacevtske oblike takrolimusa ne smejo biti zamenjane brez kliničnega nadzora. Nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava zdravil s takrolimusom v različnih peroralnih farmacevtskih oblikah, z različnimi karakteristikami sproščanja, ni varna. Takšna zamenjava lahko povzroči zavrnitev presadka ali vodi do povečanega tveganja za neželene učinke, vključno s premajhno ali preveliko imunosupresijo, zaradi klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po prehodu na katerokoli drugo farmacevtsko obliko je treba spremljati koncentracijo zdravila v telesu ter prilagoditi odmerek, da bi tako zagotovili ustrezno sistemsko izpostavljenost takrolimusu.

Odmerjanje

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki se upoštevajo le kot smernice. Zdravilo Tacforius se v začetnem pooperacijskem obdobju uporablja rutinsko skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila lahko variira, odvisno od izbranega režima imunosupresivnega zdravljenja. Odmerjanje zdravila Tacforius mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej s pomočjo spremljanja koncentracije v krvi (glejte spodaj "Spremljanje koncentracije zdravila"). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

V primerjavi z uporabo ekvivalentnih odmerkov kapsul s takojšnjim sproščanjem je bila vrednost AUC_{0-24} takrolimusa na 1. dan uporabe kapsul s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih z na novo presajeno ledvico manjša za 30 %, pri bolnikih z na novo presajenimi jetri pa za 50 %. 4. dan je bila sistemski izpostavljenost na osnovi najnižjih koncentracij enaka, tako pri bolnikih s presajeno ledvico kot bolnikih s presajenimi jetri, pri obeh farmacevtskih oblikah. Za zagotovitev zadostne izpostavljenosti zdravilu v neposrednem obdobju po presaditvi je prva dva tedna po presaditvi priporočljivo skrbno in pogosto nadzirati najnižje koncentracije takrolimusa, dosežene z zdravilom Tacforius. Ker je očistek takrolimusa majhen, lahko prilagajanje odmerka zdravila Tacforius za vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni.

Za preprečitev zavrnitve presadka je treba imunosupresijo vzdrževati, zato trajanja peroralnega zdravljenja ni mogoče omejiti.

Preprečevanje zavrnitve ledvičnega presadka

Zdravljenje z zdravilom Tacforius je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan enkrat na dan, in sicer zjutraj. Začeti se mora v roku 24 ur po koncu operacije.

Odmerki zdravila Tacforius se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo z zdravilom Tacforius. Potransplantacijske spremembe bolnikovega stanja lahko spremenijo farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Preprečevanje zavrnitve jetrnega presadka

Zdravljenje z zdravilom Tacforius je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan enkrat na dan, in sicer zjutraj. Začeti se mora približno 12-18 ur po koncu operacije.

Odmerki zdravila Tacforius se med obdobjem po presaditvi ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo z zdravilom Tacforius. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Prehod na zdravljenje z zdravilom Tacforius pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom v kapsulah s takojšnjim sproščanjem

Vzdrževalno zdravljenje s kapsulami s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan je pri bolnikih po alogenski presaditvi treba zamenjati z zdravljenjem z zdravilom Tacforius enkrat na dan na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1 : 1 (mg : mg). Bolnik mora začeti z jemanjem zdravila Tacforius zjutraj.

Pri stabilnih bolnikih, pri katerih so bile kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (dvakrat na dan) zamenjane s kapsulami takrolimusa s podaljšanim sproščanjem (enkrat na dan) na osnovi skupnega dnevnega odmerka v razmerju 1 : 1 (mg : mg), je bila sistemska izpostavljenost takrolimusu (AUC_{0-24}) pri zdravljenju s kapsulami takrolimusa s podaljšanim sproščanjem približno za 10 % nižja kot pri zdravljenju s kapsulami takrolimusa s takojšnjim sproščanjem. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C_{24}) in sistemska izpostavljenostjo (AUC_{0-24}) je pri kapsulah takrolimusa s podaljšanim sproščanjem podobno kot pri kapsulah takrolimusa s takojšnjim sproščanjem. Pred zamenjavo in v roku dveh tednov po zamenjavi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem s kapsulami takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je treba izmeriti najnižje koncentracije takrolimusa. Po zamenjavi je treba nadzirati najnižje vrednosti takrolimusa in za ohranitev podobne sistemske izpostavljenosti po potrebi prilagoditi odmerke. Odmerek je treba prilagajati, da se zagotovi vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti.

Prehod s ciklosporina na takrolimus

Pri zamenjavi ciklosporinskega s takrolimskim zdravljenjem je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasno zdravljenje s ciklosporinom in takrolimusom ni priporočljivo. Zdravljenje z zdravilom Tacforius je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo takrolimusa odložiti. V praksi so zdravljenje s takrolimusom začeli od 12 do 24 ur po ukinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba spremljati tudi po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko spremeni.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki

toksičnosti, na primer resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), bo odmerek zdravila Tacforius morda treba zmanjšati.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi ledvic ali jeter

Pri prehodu z zdravljenja z drugimi imunosupresivi na zdravljenje z zdravilom Tacforius enkrat na dan je treba zdravljenje uvesti v začetnem peroralnem odmerku, ki je priporočen za preprečevanje zavrnitve presadka po presaditvi ledvic oziroma jeter.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi srca

Pri odraslih bolnikih je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Tacforius treba uvesti začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan, ki se daje enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi drugih alogenskih presadkov

Pri bolnikih s presajenimi pljuči, pankreasom ali črevesom sicer ni kliničnih izkušenj z uporabo kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, vendar pa so pri bolnikih po presaditvi pljuč uporabljali kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, po presaditvi pankreasa v začetnem peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan in po presaditvi črevesa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

Spremljanje koncentracije zdravila

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanja vsakega posameznega bolnika s pomočjo nadziranja najnižjih koncentracij takrolimusa v polni krvi.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih analiz za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Primerjavo v literaturi objavljenih koncentracij ter individualnih vrednosti v klinični praksi je treba previdno oceniti in poznati uporabljene metode. V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo imunske metode. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C_{24}) in sistemsko izpostavljenostjo (AUC_{0-24}) je pri obeh farmacevtskih oblikah, pri kapsulah takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in kapsulah takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, podobno.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Najnižjo koncentracijo takrolimusa je treba določiti približno 24 ur po uporabi zdravila Tacforius, tik pred naslednjim odmerkom. V prvih dveh tednih po presaditvi priporočamo pogosto nadziranje najnižjih koncentracij, nato pa periodično med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je treba skrbno nadzirati tudi po zamenjavi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem z zdravilom Tacforius, prilagoditvah odmerka, spremembah imunosupresivnega režima ali ob sočasni uporabi učinkovin, ki lahko spremenijo koncentracije takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5). Pogostnost nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerka zdravila Tacforius vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je mogoče večino bolnikov uspešno nadzirati, če je najnižja koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju koncentracije v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje. V klinični praksi so bile najnižje koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih jeter na splošno od 5 do 20 ng/ml in pri prejemnikih ledvice ali srca od 10 do 20 ng/ml. Med poznejšim vzdrževalnim zdravljenjem so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih jeter, ledvic ali srca na splošno od 5 do 15 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Za ohranitev najnižje koncentracije takrolimusa v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja utegne biti pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Okvara ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa (glejte poglavje 5.2), zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar je zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa priporočljivo skrbno nadziranje delovanja ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

Rasa

Pri bolnikih črne rase bodo za doseg enakih najnižjih koncentracij morda potrebni večji odmerki takrolimusa kot pri bolnikih kavkazijskega porekla.

Spol

Ni dokazov, da bi bili pri bolnikih moškega in ženskega spola potrebni različni odmerki za doseg enakih najnižjih koncentracij.

Starejši

Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših potrebna prilagoditev odmerjanja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tacforius pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Na voljo je malo podatkov, zato priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Tacforius je peroralna farmacevtska oblika takrolimusa, ki se jemlje enkrat na dan. Priporočeno je, da bolnik peroralni dnevni odmerek zdravila Tacforius vzame enkrat na dan, in sicer zjutraj. Bolnik mora Tacforius trdo kapsulo s podaljšanim sproščanjem zaužiti takoj, ko jo vzame iz pretisnega omota. Bolnike je treba opozoriti, da morajo biti pozorni, da ne bi pomotoma pogoltnili sušilnega sredstva. Bolnik mora kapsule pogoltniti cele skupaj s tekočino (najbolje z vodo). Za doseg največje absorpcije je treba zdravilo Tacforius praviloma jemati na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred ali 2 do 3 ure po jedi (glejte poglavje 5.2). Če bolnik pozabi vzeti jutranji odmerek, mora odmerek vzeti isti dan, takoj ko je to možno. Naslednje jutro ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Pri bolnikih, pri katerih jemanje peroralnih oblik zdravila takoj po presaditvi ni možno, se zdravljenje s takrolimusom lahko uvede intravensko (glejte povzetek glavnih značilnosti za takrolimus 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v odmerku, ki je približno 1/5 priporočenega peroralnega odmerka za ustrezno indikacijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opazili so napake pri uporabi zdravila, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Pri tem so se pojavili resni neželeni učinki, vključno z zavrnitvijo presadka, ali drugi neželeni učinki, ki bi lahko bili posledica premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Ker je na voljo le malo podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti, uporaba zdravila Tacforius pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Za zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi, pri odraslih bolnikih klinični podatki za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem takrolimusa še niso na voljo.

Za preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih po alogenski presaditvi srca klinični podatki za farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem takrolimusa še niso na voljo.

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

Učinkovine z možnim medsebojnim delovanjem

Zaviralci ali induktorji CYP3A4 se smejo sočasno s takrolimusom jemati le po posvetu z zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki, saj obstaja tveganje za medsebojno delovanje zdravil, zaradi katerega lahko pride do resnih neželenih učinkov, vključno z zavrnitvijo ali toksičnostjo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba takrolimusa z zaviralci CYP3A4 lahko zviša njegove koncentracije v krvi, kar lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo, nevtoksičnostjo in podaljšanjem intervala QT. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin in josamicin) in takrolimusa. Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi ledvično funkcijo, EKG, vključno z intervalom QT, in klinično stanje bolnika. Odmerek je treba prilagoditi na osnovi posameznega primera vsakega bolnika. Ob začetku zdravljenja je lahko potrebno takojšnje zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z zaviralci CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, s čimer se koncentracije takrolimusa v krvi znižajo pod terapevtsko raven, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba takrolimusa z induktorji CYP3A4 lahko zniža njegove koncentracije v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presadka. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju takrolimusa z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin in karbamazepin). Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi delovanje presadka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z induktorji CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, kar privede do supratherapevtskih koncentracij takrolimusa v krvi, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

P-glikoprotein

Pri sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, je potrebna previdnost, saj lahko pride do zvišanja koncentracij takrolimusa. Skrbno je treba spremljati koncentracijo takrolimusa v

polni krvi in bolnikovo klinično stanje. Morda bo treba prilagoditi odmere takrolimusa (glejte poglavje 4.5).

Zdravila rastlinskega izvora

Med jemanjem takrolimusa bolniki ne smejo uporabljati zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali drugih zdravil rastlinskega izvora. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki zniža koncentracijo takrolimusa v krvi in zmanjša njegov klinični učinek ali zviša koncentracijo takrolimusa v krvi in tveganje za njegovo toksičnost (glejte poglavje 4.5).

Drugo medsebojno delovanje

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zaužitju velikih količin kalija ali diuretikom, ki zadržujejo kalij, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Določene kombinacije takrolimusa s snovmi, za katere je znano, da imajo nevrotoksične učinke, lahko povečajo tveganje za te učinke (glejte poglavje 4.5).

Cepljenje

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabiljenih cepiv.

Nefrotoksičnost

Takrolimus lahko pri bolnikih po presaditvi povzroči okvaro ledvične funkcije. Akutna ledvična okvara lahko brez aktivne intervencije napreduje do kronične ledvične okvare. Bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo je treba pozorno spremljati, saj bo odmerek takrolimusa morda treba zmanjšati. Tveganje za nefrotoksičnost je lahko večje, če se takrolimus jemlje sočasno z zdravili, povezanimi z nefrotoksičnostjo (glejte poglavje 4.5). Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Ko je sočasno jemanje neizogibno, je treba pozorno spremljati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi in ledvično funkcijo ter zmanjšati odmerek, če pride do nefrotoksičnosti.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o perforaciji prebavil. Ker je perforacija prebavil medicinsko pomemben dogodek, ki lahko privede do življenjsko nevarnega ali resnega stanja, je pri pojavu simptomov ali znakov potrebno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske močno spremeni, je med takšnimi obdobji priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

Srčne bolezni

Ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatiji, so opazili v redkih primerih zdravljenja bolnikov s kapsulami takrolimusa s takojšnjim sproščanjem in to se lahko zgodi tudi pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem. Večina primerov je bila reverzibilna in se je pojavila v primerih, ko je bila najnižja koncentracija takrolimusa v krvi veliko višja, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, ki se zdravijo z intenzivno imunosupresijo, nadzorovati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9-12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Tacforius ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT in

lahko povzroči *Torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšan interval QT, vključno z bolniki, ki imajo podaljšan interval QT v anamnezi ali družinski anamnezi, kongestivno srčno popuščanje, bradiaritmije in elektrolitsko neravnovesje. Previdnost je tudi potrebna pri bolnikih, ki imajo diagnosticiran ali pri njih obstaja sum na prirojen sindrom dolgega intervala QT, pri bolnikih, s pridobljenim podaljšanjem intervala QT, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, izzovejo neravnovesje elektrolitov ali pa so znana, da vplivajo na izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavje 4.5).

Limfoproliferativna in maligna obolenja

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o pojavu z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih boleznih (glejte poglavje 4.8). Pri kombiniranem zdravljenju z imunosupresivi, npr. ob sočasni uporabi antilimfocitnih protiteles (npr. baziliksimumab, daclizimumab), se tveganje za pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih boleznih poveča. Poročali so, da pri EBV-VCA (antigen virusne kapside) negativnih bolnikih obstaja večje tveganje za razvoj limfoproliferativnih boleznih. Pri tej skupini bolnikov je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tacforius treba izvesti serološko testiranje na EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo skrbno nadziranje z EBV-PCR. Pozitiven EBV-PCR lahko traja mesece in sam po sebi ni kazalec limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Tako kot pri drugih močnih imunosupresivih tudi pri tem zdravilu tveganje za sekundarnega raka ni znano (glejte poglavje 4.8).

Enako kot pri drugih imunosupresivnih sredstvih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi oblačila, ki varujejo, in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno s takrolimusom, obstaja večje tveganje za pojav okužb, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), kot so okužba s citomegalovirusom (CMV), z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Pri teh bolnikih je tudi večje tveganje za pojav okužb z virusnim hepatitisom (na primer reaktivacija okužbe s hepatitisom B ali C ali prva okužba z njima, kot tudi s hepatitisom E, ki lahko postane kronična). Te okužbe so pogosto povezane z visokim skupnim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo do resnih ali usodnih stanj, vključno z zavrnitvijo presadka, kar morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnostiki pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom v primeru pojava znakov slabšega delovanja jeter ali ledvic ali nevroloških simptomov. Preventiva in obvladovanje morajo biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poročali so, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, razvil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Če se pri bolnikih, ki jemljejo takrolimus, pojavijo znaki, ki kažejo na PRES, kot so glavobol, spremenjeno duševno stanje, epileptični napadi in motnje vida, je treba izvesti radiološko slikanje (npr. MRI). Če se ugotovi prisotnost PRES, je potreben ustrezen nadzor krvnega tlaka in epileptičnih napadov ter takojšnja prekinitev sistemske uporabe takrolimusa. Večina bolnikov si po vpeljavi ustreznih ukrepov popolnoma opomore.

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o očesnih motnjah, ki so včasih napredovale do izgube vida. V nekaterih primerih so poročali o prenehanju teh motenj po prehodu na drugo imunosupresivno zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo sporočiti vsako spremembo ostrine vida, spremembo barvnega vida, zamegljen vid ali izpad vidnega polja; v takšnih primerih je priporočljiva takojšnja obravnava in napotitev k oftalmologu, če je potrebno.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom (HUS) in trombotično trombocitopenično purpuro (TTP))

Pri bolnikih s hemolitično anemijo, trombocitopenijo, utrujenostjo, nihajočimi nevrološkimi manifestacijami, ledvično okvaro in zvišano telesno temperaturo je treba razmisliti o diagnozi TMA, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in hemolitično-uremičnim sindromom (HUS), ki včasih vodijo do odpovedi ledvic ali se končajo s smrtjo. Če se diagnosticira TMA, je potrebno takojšnje zdravljenje in po presoji lečečega zdravnika je treba razmisliti o prekinitvi takrolimusa.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom in trombotično trombocitopenično purpuro).

Čista aplazija eritrocitov

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o primerih čiste aplazije eritrocitov (PRCA - pure red cell aplasia). Pri vseh bolnikih so bili prisotni dejavniki tveganja za čisto aplazijo eritrocitov, kot so okužba s parvovirusom B19, druga bolezen ali sočasno jemanje zdravil, povezanih s PRCA.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih nekavkazijskega porekla in bolnikih z večjim imunološkim tveganjem (npr. retransplantacija, dokaz panelnih reaktivnih protiteles (PRA)) je izkušenj malo.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

- *Laktoza*
Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
- *Barvilo rdeče 4R*
Povzroča lahko alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovno medsebojno delovanje

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zdravil rastlinskega izvora, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in zviša ali zniža njegovo koncentracijo v krvi. Prekinitve zdravljenja s takšnimi zdravili ali zdravili rastlinskega izvora lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa in posledično na njegove koncentracije v krvi.

Farmakokinetične študije so pokazale, da je zvišanje koncentracij takrolimusa v krvi ob sočasnem jemanju z zaviralci CYP3A4 v glavnem posledica večje biološke uporabnosti peroralnega takrolimusa zaradi zaviranja gastrointestinalne presnove. Učinek na jetrni očistek je manj izrazit. Zelo priporočljivo je, da koncentracijo takrolimusa v krvi, in delovanje presadka, podaljšanje intervala QT (s pomočjo EKG), ledvično funkcijo in druge neželene učinke, vključno z nevrotoksičnostjo, skrbno nadzira zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, kadarkoli se sočasno uporabljajo učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A4, in po potrebi prilagodi ali prekine odmerke.

takrolimusa, da bi se ohranila približno enaka izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Bolnike je treba na podoben način pozorno spremljati, ko takrolimus jemljejo sočasno z več učinkovinami, ki vplivajo na CYP3A4, saj se vplivi na izpostavljenost takrolimusu lahko povečajo ali izničijo.

Zdravila, ki vplivajo na presnovo takrolimusa, so navedena v spodnji preglednici. Primeri medsebojnega delovanja zdravil niso vseobsežni ali celoviti, zato je ob sočasnem jemanju takrolimusa s posameznim zdravilom treba preveriti povzetek glavnih značilnosti zadevnega zdravila in se seznaniti z informacijami, povezanimi s presnovno potjo, medsebojnim delovanjem, morebitnimi tveganji, ter z informacijami glede določenih ukrepov, ki jih je treba sprejeti glede sočasnega jemanja zdravil.

Zdravila, ki vplivajo na takrolimus

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
Grenivka ali sok grenivke	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter poveča tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4].	Ne jejte grenivke oziroma ne pijte soka grenivke.
Ciklosporin	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki.	Izogibati se je treba sočasni uporabi ciklosporina in takrolimusa [glejte poglavje 4.4].
Zdravila, za katera je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke: aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet.	Krepijo lahko nefrotoksične ali nevrotoksične učinke takrolimusa.	Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Če je sočasno jemanje neizogibno, spremljajte ledvično funkcijo in druge neželene učinke in po potrebi prilagodite odmerke takrolimusa.
Močni zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, josamicin), zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zaviralci proteaze HCV (npr. telaprevir, boceprevir ter kombinacija ombitasvirja in paritaprevirja z ritonavirjem, ko se uporablja z dasabuvirjem ali brez njega), nefazodon, farmakokinetični ojačevalci kobicistat ter zaviralca kinaze idelalisib in ceritinib. Močne interakcije so opazili tudi z	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT), zaradi česar je potrebno pozorno spremljanje [glejte poglavje 4.4]. Do hitrih in močnih zvišanj koncentracij takrolimusa lahko pride v 1–3 dneh po sočasnem jemanju kljub takojšnjemu zmanjšanju odmerka takrolimusa. Skupna izpostavljenost takrolimusu se lahko poveča > 5-krat. Če se sočasno uporabljajo kombinacije z ritonavirjem, se	Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje močnega zaviralca CYP3A4 neizogibno, je morda treba na dan, ko se začne dajati močan zaviralec CYP3A4, izpustiti odmerek takrolimusa. Dajanje takrolimusa v zmanjšanem odmerku nadaljujte naslednji dan na podlagi koncentracije takrolimusa v krvi. Spreminjanje odmerka takrolimusa in/ali pogostnosti jemanja odmerkov je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	lahko izpostavljenost takrolimusu poveča > 50-krat. Pri skoraj vseh bolnikih je lahko potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa, prav tako je lahko potrebna začasna prekinitve jemanja takrolimusa. Vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi je lahko prisoten nekaj dni po zaključku sočasnega jemanja zdravil.	koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 in po njem. Po zaključku zdravljenja je treba določiti ustrezen odmerek in pogostnost jemanja takrolimusa na podlagi koncentracij takrolimusa v krvi. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Zmerni ali šibki zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. azitromicin), zaviralci kalcijevih kanalov (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir proti virusu HCV, letermovir proti virusu CMV ter zaviralci tirozin-kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib in (kitajska) zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo izvlečke <i>Schisandre sphenanthere</i> .	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4]. Pride lahko do hitrega zvišanja koncentracije takrolimusa.	Pogosto spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi, s čimer začnete v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja. Po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
<i>In vitro</i> so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4].	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Močni induktorji CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan ali šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>).	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev [glejte poglavje 4.4].	Priporočila se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje neizogibno, je pri bolnikih lahko potrebno povečanje odmerka takrolimusa. Spreminjanje

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
	Največji vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi se lahko doseže v 1–2 tednih po sočasnem jemanju zdravil. Vpliv je lahko prisoten 1–2 tedna po zaključku zdravljenja.	odmerka takrolimusa je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z induktorjem CYP3A4 in po njem. Po zaključku jemanja induktorja CYP3A4 bo odmerek takrolimusa morda treba postopoma prilagoditi. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Zmerni induktorji CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; šibki induktorji CYP3A4: flukloksacilin	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev [glejte poglavje 4.4].	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kasporfungin	Lahko zmanjša najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in poveča tveganje za zavrnitev. Mehanizem interakcije ni bil potrjen.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kanabidiol (zaviralec P-gp)	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola so poročali o zvišanih ravneh takrolimusa v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke uporabnosti takrolimusa.	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola je potrebna previdnost; bolnika je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Treba je spremljati najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Zdravila, za katera je znano, da imajo veliko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulanti ali peroralni antidiabetiki.	Takrolimus se močno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba morebitno medsebojno delovanje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da imajo veliko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2].

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
Propulzivi: metoklopramid, cimetidin in magnezijev/aluminijev hidroksid.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT).	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, podaljšanje intervala QT z EKG-jem in druge neželene učinke.
Vzdrževalni odmerki kortikosteroidov	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev [glejte poglavje 4.4].	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa (glejte poglavje 4.2). Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona	Vplivajo lahko na koncentracije takrolimusa v krvi (zvišanje ali znižanje), ko se jemljejo za zdravljenje akutne zavrnitve.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa.
Zdravljenje z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili	Vpliva lahko na farmakokinetiko takrolimusa zaradi sprememb jetrne funkcije med zdravljenjem z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili, povezanim z očiščkom virusa hepatitisa. Pride lahko do znižanja koncentracij takrolimusa v krvi. Vendar lahko zaviralni potencial CYP3A4 nekaterih neposredno delujočih protivirusnih zdravil izniči ta učinek ali povzroči zvišane koncentracije takrolimusa v krvi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa, da zagotovite nadaljnjo učinkovitost in varnost.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom in trombotično trombocitopenično purpuro) (glejte poglavje 4.4).

Izogibati se je treba vnosu velikih količin kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), saj je zdravljenje s takrolimusom lahko povezano s hiperkaliemijo ali lahko poslabša predhodno obstoječo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Potrebna je previdnost, če se takrolimus jemlje sočasno z ostalimi učinkovinami, ki povečajo nivo serumskega kalija, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je trimetoprim, kot tudi amilorid, poznan kot diuretik, ki varčuje s kalijem. Priporočila se skrbno spremljanje nivoja serumskega kalija.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil. Pri sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo fenitoina v krvi.

Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost.

O interakcijah med takrolimusom in statini je na voljo malo podatkov. Klinični podatki kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Podatki, zbrani na živalih, kažejo, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in antipirina.

Mikofenolna kislina; previdnost je potrebna pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s ciklosporinom, ki ovira enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, na takrolimus, ki tega učinka nima, kajti takšen prehod lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Učinkovine, ki ovirajo enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo in učinkovitost mikofenolne kisline. V primeru prehoda s ciklosporina na takrolimus ali obratno je lahko ustrezno terapevtsko spremljanje mikofenolne kisline.

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslavljenih cepiv (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ljudeh kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Omejeni podatki prejemnic presajenih organov ne kažejo, da bi med zdravljenjem s takrolimusom obstajalo večje tveganje za neželene učinke na potek in izid nosečnosti v primerjavi z drugimi imunosupresivnimi zdravili. Vendar pa so poročali o primerih spontanega splava. Do sedaj ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov.

Zdravljenje s takrolimusom pride v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti *in utero* je novorojenčka priporočljivo nadzirati glede možnih neželenih reakcij na takrolimus (zlasti učinki na ledvice). Obstaja tveganje za prezgoden porod (< 37 tednov) (pri 66 od 123 rojstev, tj. pojavnost 53,7 %; vendar podatki kažejo, da je imela večina novorojenčkov normalno telesno maso za njihovo gestacijsko starost) in za hiperkaliemijo pri novorojenčku (pri 8 od 111 novorojenčkov; pojavnost 7,2 %), ki pa se normalizira sama od sebe.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri materah (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materino mleko. Ker ni mogoče izključiti škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med uporabo zdravila Tacforius ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če se takrolimus uporablja skupaj z alkoholom.

Študij o vplivu takrolimusa (Tacforius) na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov zdravila je pri imunosupresivih pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Najpogosteje (pri > 10 % bolnikov) so poročali o neželenih učinkih, kot so tremor, okvara ledvic, hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija, okužbe, hipertenzija in nespečnost.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi bolnike tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, protozojske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno s kapsulami takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, so poročali o primerih okužbe s CMV, z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignomov. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih novotvorbah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, in kožnimi malignomi.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: anemija, trombocitopenija, levkopenija, nenormalen izvid analize eritrocitov, levkocitoza
občasni: koagulopatije, pancitopenija, nevtropenija, nenormalni izvidi analiz koagulacije in krvavitev, trombotična mikroangiopatija
redki: trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija
neznana: čista aplazija eritrocitov, agranulocitoza, hemolitična anemija, febrilna nevtropenija

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

redki: hirzutizem

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: diabetes mellitus, hiperglikemična stanja, hiperkaliemija
pogosti: metabolična acidoza, druge nepravilnosti elektrolitov, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipokalcemija, zmanjšanje apetita, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija

občasni: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihiatrične motnje

zelo pogosti: nespečnost
pogosti: zmedenost in dezorientiranost, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, duševne motnje, potrtoost, motnje razpoloženja, nočne more
občasni: psihotična motnja

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol, tremor
pogosti: bolezni živčevja, epileptični napadi, motnje zavesti, periferne nevropatije, omotica, parestezije in disestezije, motna sposobnost pisanja
občasni: encefalopatija, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni incidenti, koma, motnje govora in jezika, paraliza in pareza, amnezija
redki: hipertoniija
zelo redki: miastenija
neznana
pogostnost: posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES)

Očesne bolezni

pogosti: očesne bolezni, zamegljen vid, fotofobija
občasni: katarakta
redki: slepota
neznana: nevropatija vidnega živca

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: tinitus
občasni: hipakuza
redki: nevrosenzorična naglušnost
zelo redki: okvara sluha

Srčne bolezni

pogosti: ishemična koronarna bolezen, tahikardija
občasni: srčno popuščanje, ventrikularne aritmije in zastoji srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije
redki: perikardialni izliv
zelo redki: *Torsades de pointes*

Žilne bolezni

zelo pogosti: hipertenzija
pogosti: trombembolični in ishemični dogodki, žilna hipotenzija, krvavitev, bolezen perifernih žil
občasni: globoka venska tromboza v udih, šok, infarkt

Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora

pogosti: parenhimske bolezni pljuč, dispneja, plevralni izliv, kašelj, faringitis, zamašenost nosu in vnetja
občasni: dihalna odpoved, bolezni dihal, astma
redki: akutni respiratorni distresni sindrom

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska, navzea
pogosti: gastrointestinalne motnje, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, vnetja v prebavilih, krvavitve v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, ascites, stomatitis in razjede, zaprtje, dispepsija, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato

občasni: akutni in kronični pankreatitis, paralitični ileus, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca
redki: psevdocista pankreasa, subileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: boleznj žolčevoda, okvara jetrnih celic in hepatitis, holestaza in zlatenica
redki: venookluzivna bolezen jeter, tromboza jetrne arterije
zelo redki: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

pogosti: izpuščaj, srbenje, alopecija, akne, močnejše znojenje
občasni: dermatitis, fotosenzibilnost
redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellova bolezen)
zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgiya, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v okončini
občasni: težave s sklepi
redki: zmanjšanje gibljivosti

Bolezni sečil

zelo pogosti: okvara ledvic
pogosti: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, toksična nefropatija, nekroza ledvičnih tubulov, motnje v delovanju sečil, oligurija, motnje v mehurju in sečnici
občasni: hemolitično-uremični sindrom, anurija
zelo redki: nefropatija, hemoragični cistitis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: vročinska stanja, bolečine in nelagodje, astenična stanja, edemi, moteno zaznavanje telesne temperature
občasni: gripi podobna bolezen, občutek živčnosti, nenormalno počutje, odpoved več organov, občutek tiščanja v prsih, intoleranca vročine
redki: padec, razjeda, tiščanje v prsih, žeja
zelo redki: povečanje maščobnega tkiva

Preiskave

zelo pogosti: nenormalne vrednosti testov delovanja jeter
pogosti: zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase
občasni: zvišanje amilaze, nenormalni izvidi preiskave EKG, nenormalni izvidi srčne frekvence in ritma, hujšanje, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
zelo redki: nenormalen ehokardiogram, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

pogosti: primarna disfunkcija presadka

Opazili so napake pri zdravljenju, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Ob tem so poročali o nekaj primerih s tem povezanih zavrnitev presadka (iz razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti).

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolečina v okončini je bila opisana v številnih objavljenih poročilih o primerih kot del bolečinskega sindroma, izzvanega z zaviralci kalcinevrina (CIPS - *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*).

Ta se tipično pojavi kot obojestranska in simetrična, huda, ascendentna bolečina v spodnjih okončinah ter je lahko povezana s supratherapevtsko koncentracijo takrolimusa. Sindrom se lahko odzove na zmanjšanje odmerka takrolimusa. V nekaterih primerih je bil potreben prehod na drugo imunosupresivno zdravljenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem takrolimusa je malo. Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja takrolimusa. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzea in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija in zvišanja ravni sečnine v krvi, kreatinina v serumu in alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za takrolimus ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekulsko maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo visoko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito znižali hemofiltracija ali hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če so uporabljeni kmalu po zaužitju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja

Kaže, da učinke takrolimusa na molekulski ravni sproži vezava na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine citokinskih genov.

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.

Takrolimus še posebej zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk odvisno proliferacijo celic B, pa tudi nastajanje limfokinov (npr. interleukin-2, -3 in γ -interferon) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Rezultati iz kliničnih preskušanj, izvedenih z odmerjanjem kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno

Presaditev jeter

Učinkovitost in varnost uporabe kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, obe zdravili v kombinaciji s kortikosteroidi, so primerjali pri 471 bolnikih z na novo presajenimi jetri. V skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem (n = 237), je bil delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve v prvih 24 tednih po presaditvi 32,6 %, v

skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (n = 234), pa 29,3 %. Razlika med zdravljenjema (kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem – kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem) je bila 3,3 % (95 % interval zaupanja [-5,7 %, 12,3 %]). Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 89,2 %, pri uporabi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 90,8 %. V skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, je umrlo 25 bolnikov (14 žensk, 11 moških), v skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, pa 24 bolnikov (5 žensk, 19 moških). Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bilo 12-mesečno preživetje presadka 85,3 %, pri uporabi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 85,6 %.

Presaditev ledvic

Učinkovitost in varnost uporabe kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, obe zdravili v kombinaciji z mofetilmikofenolatom (MMF) in s kortikosteroidi, so primerjali pri 667 bolnikih z na novo presajenimi ledvicami. V skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem (n = 331), je bil delež z biopsijo potrjene akutne zavrnitve v prvih 24 tednih po presaditvi 18,6 %, v skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (n = 336), pa 14,9 %. Razlika med zdravljenjema (kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem – kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem) je bila 3,8 % (95 % interval zaupanja [-2,1 %, 9,6 %]). Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 96,9 %, pri uporabi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 97,5 %. V skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, je umrlo 10 bolnikov (3 ženske, 7 moških), v skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, pa 8 bolnikov (3 ženske, 5 moških). Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bilo 12-mesečno preživetje presadka 91,5 %, pri uporabi kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa 92,8 %.

Učinkovitost in varnost uporabe kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, ciklosporina in kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, vsa v kombinaciji z indukcijo protiteles z baziliksimumom, mofetilmikofenolatom (MMF) in kortikosteroidi, so primerjali pri 638 bolnikih z na novo presajenimi ledvicami. V skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem (n = 214), je bila izguba učinkovitosti po 12 mesecih (definirana kot smrt, odmrtje presadka, z biopsijo potrjena akutna zavrnitev ali izguba podatkov o spremljanju bolnika) 14,0 %, v skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (n = 212), 15,1 %, v skupini, ki je prejela ciklosporin (n = 212), pa 17,0 %. Razlika med zdravljenjem s kapsulami takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in zdravljenjem s ciklosporinom (kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem – ciklosporin) je bila -3,0 % (95,2 % interval zaupanja [-9,9 %, 4,0 %]), razlika med zdravljenjem s kapsulami takrolimusa s takojšnjim sproščanjem in zdravljenjem s ciklosporinom (kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem – ciklosporin) pa -1,9 % (95,2 % interval zaupanja [-8,9 %, 5,2 %]). Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bil delež 12-mesečnega preživetja bolnikov 98,6 %, pri uporabi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem 95,7 %, pri uporabi ciklosporina pa 97,6 %. V skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s podaljšanim sproščanjem, so umrli 3 bolniki (vsi moškega spola), v skupini, ki je prejela kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, 10 bolnikov (3 ženske, 7 moških), v skupini, ki je prejela ciklosporin, pa 6 bolnikov (3 ženske, 3 moški). Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem je bilo 12-mesečno preživetje presadka 96,7-odstotno, pri uporabi kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem 92,9 %, pri uporabi ciklosporina pa 95,7 %.

Klinična učinkovitost in varnost kapsul takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pri primarnih presaditvah organov

V prospektivnih študijah so takrolimus v peroralni obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem raziskovali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti so bile varnostne značilnosti takrolimusa v peroralni obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem v teh objavljenih študijah podobne tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so takrolimus v peroralni obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem

uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz največjih študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejših multicentričnih študij obravnava uporabo takrolimusa v peroralni obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem pri 110 bolnikih, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na takrolimus ali ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, ter peroralni takrolimus, ki pa je bil uporabljen v odmerku od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so imeli prejemniki takrolimusa manjšo incidenco akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrnitve, sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oz. 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 %.

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov na takrolimusu s 67 bolniki na ciklosporinu. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83 % in v skupini s ciklosporinom 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnikov-dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0 % bolnikov v skupini s ciklosporinom ($p = 0,025$). S ciklosporina na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ($n = 13$) kot s takrolimusa na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali na takrolimus in 24 na ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1 % in v skupini s ciklosporinom 79,2 %. Delež bolnikov brez akutne zavrnitve je bil v skupini s takrolimusom večji po 6 mesecih (57,7 % v prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v primerjavi s 33,3 %).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa pri uporabi takrolimusa.

Presaditev pankreasa

Multicentrična študija uporabe takrolimusa v peroralni obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev pankreasa in ledvice; bolnike so randomizirali na takrolimus ($n = 103$) ali na ciklosporin ($n = 102$). Uvodni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka tako, da je bila do 5. dne dosežena ciljna najnižja koncentracija od 8 do 15 ng/ml in po 6. mesecu od 5 do 10 ng/ml. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu značilno boljše s takrolimusom: 91,3 % v primerjavi s 74,5 % pri ciklosporinu ($p < 0,0005$); preživetje ledvičnega presadka je bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo s ciklosporina na takrolimus, le 6 bolnikov na takrolimusu pa je potrebovalo drugo terapijo.

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi takrolimusa v peroralni obliki kapsul s takojšnjim sproščanjem pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarsko preživetje 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu 75 %, po 5 letih 54 % in po 10 letih 42 %. V zgodnjih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v teku 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali. Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji

pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonista interleukina-2 daklizumaba, manjši začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovjšem času, obsevanje alotransplantata.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Absorpcija razpoložljivega takrolimusa je običajno hitra. Zdravilo Tacforius je farmacevtska oblika takrolimusa s podaljšanim sproščanjem in posledičnim podaljšanim profilom absorpcije. Najvišja koncentracija v krvi (C_{max}) je v povprečju dosežena po približno 2 urah (t_{max}).

Absorpcija je variabilna. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa (raziskave so bile izvedene s farmacevtsko obliko kapsul s takojšnjim sproščanjem) je od 20 do 25 % (individualni razpon pri odraslih bolnikih 6 % do 43 %). Pri peroralni uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem po jedi se je njegova biološka uporabnost zmanjšala. Pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem skupaj s hrano sta se zmanjšala tako hitrost kot obseg absorpcije.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo takrolimusa, zato se zdravljenje z zdravilom Tacforius lahko začne peroralno.

Za takrolimus v kapsulah s podaljšanim sproščanjem obstaja močna korelacija med AUC in najnižjo koncentracijo v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja. Kontroliranje najnižje koncentracije v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev

Porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemskem obtoku se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20 : 1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8 %) vezan na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se izdatno porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1.300 l (zdravi preiskovanci). Ustrezní podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4 (CYP3A4) in s citokromom P450-3A5 (CYP3A5). V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresivno kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresivno delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemskem obtoku je v nizki koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je iz koncentracije v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, ledvicami 6,7 l/uro in srcem 3,9 l/uro. Za večji očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot so nizek hematokrit, nizka koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezanega takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnove.

Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur.

Po intravenski in peroralni uporabi s ¹⁴C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti se je izločilo v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavijanah. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke.

Pri nekaterih živalskih vrstah so pri uporabi takrolimusa v hitri intravenski infuziji/bolus injekciji v odmerku od 0,1 do 1,0 mg/kg opazili pojav podaljšanja QTc. Najvišje koncentracije v krvi, dosežene s temi odmerki, so bile višje od 150 ng/ml, kar je več kot 6-krat višja vrednost od povprečne najvišje koncentracije, ki je bila opažena pri uporabi kapsul takrolimusa s podaljšanim sproščanjem pri presaditvah v klinični praksi.

Embriofetalne toksične učinke so opazili pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

etilceluloza
hipromeloza 2910
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
želatina

Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
rdeč železov oksid (E172)
rumen železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rdeče 4R (E124)
želatina

Črnilo za tisk

šelak
propilenglikol
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus ni kompatibilen s polivinilkloridom (PVC). Cevke, brizge in drugi pripomočki, ki se jih uporablja za pripravo suspenzije iz kapsul zdravila Tacforius, ne smejo vsebovati PVC-ja.

6.3 Rok uporabnosti

Tacforius 0,5 mg/1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

2 leti

Tacforius 3 mg/5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

30 mesecev

Po odprtju aluminijastega ovoja: 1 leto.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren PVC/PVDC aluminijasti pretisni omot ali perforirani pretisni omot s posameznimi odmerki v aluminijastem ovoju s sušilnim sredstvom. Vsak pretisni omot vsebuje 10 kapsul.

Zdravilo Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Velikost pakiranja: 30, 50 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih s 30x1, 50x1 in 100x1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Zdravilo Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Velikost pakiranja: 30, 50, 60 in 100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih ali 30x1, 50x1, 60x1 in 100x1 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih za posamezni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zaradi imunosupresivnih učinkov takrolimusa se je treba izogibati inhaliranju, neposrednemu stiku kože ali sluznic s praškom, ki ga vsebujejo kapsule. Če pride do takšnega stika, umijte kožo in izperite prizadeto oko ali oči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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 trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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 trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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 trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. december 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 5. avgust 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornih za sproščanje serij

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

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

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

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tacforius 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 0,5 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

ALUMINIJASTI OVOJ

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 0,5 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
60 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
60x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tacforius 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 1 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ALUMINIJASTI OVOJ

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 1 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tacforius 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 3 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

ALUMINIJASTI OVOJ

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 3 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo rdeče 4R. Opozorila so navedena v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
30x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
50 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
50x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem
100 trdih kapsul s podaljšanim sproščanjem
100x1 trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Enkrat na dan.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pazite, da pomotoma ne pogoltnete sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tacforius 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 5 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

ALUMINIJASTI OVOJ

1. IME ZDRAVILA

Tacforius 5 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Vse kapsule morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja in pred datumom izteka roka uporabnosti zdravila.

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Enkrat na dan

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Tacforius 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem
takrolimus

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tacforius in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tacforius
3. Kako jemati zdravilo Tacforius
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tacforius
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tacforius in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tacforius vsebuje učinkovino takrolimus. Je imunosupresiv. Po presaditvi organa (jeter, ledvic) telo poskuša zavrniti novi organ. Zdravilo Tacforius uporabljamo za obvladovanje telesnega imunskega odziva, kar omogoči, da telo sprejme presajeni organ.

Zdravilo Tacforius lahko dobite tudi zaradi zavračanja presajenih jeter, ledvic, srca ali drugega organa, oziroma če zdravila, ki ste jih jemali pred tem, niso obvladala imunskega odziva po presaditvi.

Zdravilo Tacforius se uporablja pri odraslih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tacforius

Ne jemljite zdravila Tacforius:

- če ste alergični na takrolimus ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na sirolimus ali na kateri koli makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem (npr. zdravilo Tacni) kot kapsule zdravila Tacforius s podaljšanim sproščanjem vsebujejo učinkovino takrolimus. Vendar se kapsule zdravila Tacforius s podaljšanim sproščanjem jemljejo enkrat na dan, kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem pa dvakrat na dan. To je zato, ker omogočajo kapsule zdravila Tacforius s podaljšanim sproščanjem podaljšano sproščanje takrolimusa. Kapsule zdravila Tacforius s podaljšanim sproščanjem in kapsule takrolimusa s takojšnjim sproščanjem niso zamenljive.

Pred začetkom jemanja zdravila Tacforius se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete katero koli zdravilo, ki je omenjeno v nadaljevanju v poglavju “Druga zdravila in zdravilo Tacforius”,
- imate ali ste imeli težave z jetri,
- imate drisko dlje kot en dan,
- občutite močne bolečine v trebuhu z drugimi simptomi, kot so mrzlica, zvišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje ali bruhanje, ali brez njih,
- imate spremembo električne aktivnosti srca, imenovano “podaljšanje intervala QT”,
- imate ali ste imeli poškodbo najmanjših krvnih žil, znano kot trombotična mikroangiopatija/trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično-uremični sindrom. Povejte zdravniku, če se vam pojavijo zvišana telesna temperatura, modrice pod kožo (ki se lahko kažejo kot rdeče pike), nepojasnjena utrujenost, zmedenost, porumenelost kože ali oči, zmanjšano izločanje urina, izguba vida in epileptični napadi (glejte poglavje 4). Pri jemanju takrolimusa skupaj s sirolimusom ali everolimusom se lahko poveča tveganje za pojav teh simptomov.

Ne jemljite nobenih zdravil rastlinskega izvora, npr. šentjanževke (*Hypericum perforatum*), in nobenih drugih izdelkov rastlinskega izvora, ker lahko vplivajo na učinkovitost in odmerek zdravila Tacforius, ki ga morate dobivati. Če ste v dvomih, se pred uporabo katerega koli izdelka ali zdravila rastlinskega izvora posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik vam bo, če bo potrebno, prilagodil odmerek zdravila Tacforius.

Redno morate biti v stiku z zdravnikom. Zdravnik vam bo od časa do časa moral narediti preiskave krvi, urina, srca in vida, da bo določil pravi odmerek zdravila Tacforius.

Med jemanjem zdravila Tacforius morate omejiti izpostavljenost soncu in ultravijoličnim (UV) žarkom, ker lahko imunosupresivi povečajo tveganje za nastanek kožnega raka. Nosite primerna zaščitna oblačila in uporabljajte sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom:

Izogibati se je treba neposrednemu stiku s katerim koli delom telesa, kot je koža ali oči, ali vdihavanju praška, ki ga vsebujejo kapsule. Če pride do takšnega stika, umijte kožo in izperite oči.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Tacforius ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tacforius

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Jemanje zdravila Tacforius skupaj s ciklosporinom (drugo zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi) ni priporočljivo.

Če morate obiskati zdravnika, ki ni zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, ga obvestite, da jemljete takrolimus. Zdravnik se bo glede predpisovanja drugega zdravila, s katerim bi se lahko koncentracija takrolimusa v vaši krvi zvišala ali znižala, morda moral posvetovati z zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki.

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila Tacforius v krvi, pa tudi jemanje zdravila Tacforius lahko vpliva na koncentracijo drugih zdravil v krvi, zato utegne biti potrebna prekinitev, povečanje ali zmanjšanje odmerka zdravila Tacforius.

Pri nekaterih bolnikih so se med jemanjem drugih zdravil zvišale koncentracije takrolimusa v krvi. To lahko povzroči resne neželene učinke, kot so težave z ledvicami, težave z živčnim sistemom in motnje srčnega ritma (glejte poglavje 4).

Učinek na koncentracije zdravila Tacforius v krvi se lahko pojavi kmalu po začetku uporabe drugega zdravila, zato je potrebno stalno spremljanje koncentracije zdravila Tacforius v krvi v prvih nekaj dneh uporabe drugega zdravila ter pogosto spremljanje med nadaljevanjem zdravljenja z drugim zdravilom. Nekatera druga zdravila lahko povzročijo znižanje koncentracij takrolimusa v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, kot so:

- protiglivična zdravila in antibiotiki, zlasti t. i. makrolidni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, josamicin, azitromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid in flukloksacilin,
- letermovir, ki se uporablja za preprečevanje bolezni, povzročene s CMV (humanim citomegalovirusom),
- zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), ojačevalno zdravilo kobicistat in kombinirane tablete ali zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV,
- zaviralci proteaz HCV (npr. telaprevir, boceprevir, kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s hepatitisom C,
- nilotinib in imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ali mitotan (ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst raka),
- mikofenolna kislina, ki se uporablja za zavrtje imunskega sistema za preprečevanje zavrnitve presadkov,
- zdravila za zdravljenje želodčne razjede in refluksa kislega želodčnega soka (npr. omeprazol, lansoprazol ali cimetidin),
- antiemetiki, ki se uporabljajo za zdravljenje siljenja na bruhanje in bruhanja (npr. metoklopramid),
- cisaprid ali antacid magnezijev/aluminijev hidroksid, ki ju uporabljamo pri zdravljenju zgage,
- kontracepcijske tablete ali druga hormonska zdravljenja z etinilestradiolom, hormonska zdravljenja z danazolom,
- zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali težav s srcem (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem in verapamil),
- antiaritmična zdravila (amiodaron), ki se uporabljajo za zdravljenje aritmij (neenakomerno bitje srca),
- zdravila, ki so znana kot "statini" in jih uporabljamo pri zdravljenju zvišanega holesterola in trigliceridov,
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije,
- kanabidiol (ki se med drugim uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
- metamizol, ki se uporablja za zdravljenje bolečin in zvišane telesne temperature,
- kortikosteroida prednizolon in metilprednizolon, ki spadata v skupino kortikosteroidov, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetij ali za zaviranje imunskega sistema (npr. pri zavrnitvi presadka),
- nefazodon, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije,
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali izvlečke rastline *Schisandra sphenanthera*.

Zdravniku povejte, če prejimate zdravljenje za hepatitis C. Zdravljenje z zdravili za hepatitis C lahko spremeni jetrno funkcijo in vpliva na koncentracije takrolimusa v krvi. Glede na predpisana zdravila za hepatitis C se koncentracije takrolimusa v krvi lahko znižajo ali zvišajo. Zdravnik bo morda moral pazorno spremljati koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezno prilagoditi odmerek zdravila Tacforius, ko začnete zdravljenje za hepatitis C.

Povejte zdravniku, če jemljete ali bi morali jemati ibuprofen (uporablja se za zdravljenje zvišane telesne temperature, vnetja in bolečine), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ali aminoglikozidni antibiotiki, kot je gentamicin), amfotericin B (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb) ali protivirusna zdravila (uprabljajo se za zdravljenje virusnih okužb, npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Če se ta zdravila jemljejo skupaj z zdravilom Tacforius, se lahko poslabšajo težave z ledvicami ali živčevjem.

Povejte zdravniku, če jemljete sirolimus ali everolimus. Če se takrolimus jemlje skupaj s sirolimusom ali everolimusom, se lahko poveča tveganje za razvoj trombotične mikroangiopatije, trombotične trombocitopenične purpore in hemolitično-uremičnega sindroma (glejte poglavje 4).

Zdravnik mora tudi vedeti, če med jemanjem zdravila Tacforius jemljete dodatke kalija, določene diuretike, ki se uporabljajo pri srčnem popuščanju, hipertenziji ali bolezni ledvic (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), antibiotike trimetoprim ali kotrimoksazol, ki lahko povišajo nivoje kalija v vaši krvi, določena nesteroidna protivnetna zdravila (t. i. NSAID, npr. ibuprofen), ki se uporabljajo pri zvišani telesni temperaturi, vnetju in bolečinah, antikoagulate (sredstvo za preprečevanje ali zaviranje strjevanja krvi) ali peroralna zdravila za diabetes.

Če morate opraviti cepljenje s katerim koli cepivom, to prej povejte zdravniku.

Zdravilo Tacforius skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Tacforius se morate izogibati uživanju grenivk (tudi v obliki soka), ker lahko vplivajo na njegove vrednosti v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Takrolimus prehaja v materino mleko. Zato med jemanjem zdravila Tacforius ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po uporabi zdravila Tacforius omotični ali zaspani ali imate zamegljen vid, ne smete voziti vozil ali upravljati orodij ali strojev. Ti učinki so pogostejši, če pijete tudi alkohol.

Zdravilo Tacforius vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Tacforius 5 mg kapsule vsebuje rdeče 4R

Povzroči lahko alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Tacforius

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. To zdravilo vam lahko predpiše samo zdravnik z izkušnjami v zdravljenju bolnikov s presaditvami.

Ko greste z receptom v lekarno, se vedno prepričajte, da ste dobili enako zdravilo s takrolimusom, razen če se je zdravnik, strokovnjak za presaditve, strinjal z zamenjavo z drugim zdravilom s takrolimusom. To zdravilo je treba jemati enkrat na dan. Če videz tega zdravila ni enak kot običajno ali so se spremenila navodila za jemanje, se čimprej pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, da zagotovite, da imate pravo zdravilo.

Začetni odmerek za preprečitev zavrnitve presajenega organa bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase. Začetni dnevni odmerki tik po presaditvi so praviloma:

od 0,10 mg do 0,30 mg na kg telesne mase na dan,

odvisno od presajenega organa. Pri zdravljenju zavrnitve se lahko uporabijo enaki odmerki.

Vaš odmerek je odvisen od vašega splošnega stanja in od tega, katera druga imunosupresivna zdravila jemljete.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Tacforius bo zdravnik pogosto opravljal krvne preiskave in tako določil ustrezen odmerek. Redne krvne preiskave bodo potrebne tudi med nadaljevanjem zdravljenja. Zdravnik bo z njimi preverjal ustreznost odmerka in ga po potrebi prilagodil. Ko se bo vaše stanje ustalilo, bo zdravnik odmerek zdravila Tacforius verjetno zmanjšal. Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul morate jemati.

Zdravilo Tacforius boste morali jemati vsak dan, dokler potrebujete imunosupresijo za preprečitev zavrnitve presajenega organa. Redno morate biti v stiku s svojim zdravnikom.

Zdravilo Tacforius jemljite peroralno enkrat na dan, in sicer zjutraj. Zdravilo Tacforius vzemite na prazen želodec ali 2 do 3 ure po jedi. Z naslednjim obrokom počakajte vsaj 1 uro. Kapsule morate zaužiti takoj, ko jih vzamete iz pretisnega omota. Kapsule morate zaužiti **cele**, s kozarcem vode. Pazite, da ne zaužijete sušilnega sredstva, ki je v ovoju iz folije.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tacforius, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč kapsul, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tacforius

Če ste zjutraj kapsule pozabili vzeti, jih vzemite isti dan takoj, ko je to možno. Naslednje jutro ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tacforius

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Tacforius lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Ne prekinjajte zdravljenja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Tacforius omeji obrambni mehanizem vašega telesa (imunski sistem), ki ne bo tako dober pri premagovanju okužb. Tako ste lahko med jemanjem zdravila Tacforius bolj nagnjeni k okužbam. Nekateri okužbe so lahko resne ali povzročijo smrt in lahko vključujejo okužbe, ki jih povzročajo bakterije, virusi, glive, paraziti ali drugi povzročitelji okužb.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite znake okužbe, ki vključujejo:

- povišano telesno temperaturo, kašelj, boleče grlo, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje
- izgubo spomina, težave pri razmišljanju, težave pri hoji ali izgubo vida – vse to so lahko posledice zelo redke, resne okužbe možganov, ki lahko povzroči tudi smrt (progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML)

Pojavijo se lahko resni neželeni učinki, vključno z alergijskimi in anafilaktičnimi reakcijami. Po zdravljenju z zdravilom Tacforius so poročali o pojavu benignih in malignih tumorjev.

Nemudoma sporočite zdravniku, če imate ali mislite, da imate katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov:

Pogosti resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- perforacija prebavil: močne bolečine v trebuhu, ki jih spremljajo ali ne drugi simptomi, kot so mrzlica, zvišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- nezadostno delovanje presajenega organa,
- zamegljen vid.

Občasni resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- trombotična mikroangiopatija (poškodbe najmanjših krvnih žil), vključno s hemolitično-uremičnim sindromom: stanje z naslednjimi simptomi: malo ali neizločanje urina (akutna odpoved ledvic),

huda utrujenost, porumenelost kože ali oči (zlatenica) in nenormalne podplutbe ali krvavitve in znaki okužbe.

Redki resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- trombotična trombocitopenična purpura, ki vključuje poškodbe najmanjših krvnih žil in za katero je značilna zvišana telesna temperatura in podplutbe, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenelosti kože ali oči (zlatenica), s simptomi akutne ledvične odpovedi (malo ali nič urina), z izgubo vida in epileptičnimi napadi,
- toksična epidermalna nekroliza: erozija in mehurji na koži ali sluznicah, rdeča otekla koža, ki se lahko odstrani na velikih predelih telesa,
- slepota.

Zelo redki resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- Stevens-Johnsonov sindrom: nepojasnjena razširjena bolečina kože, otekanje obraza, huda bolezen z mehurji na koži, ustih, očeh in genitalijah, koprivnica, otekel jezik, rdeč ali vijoličen kožni izpuščaj, ki se širi, trganje kože,
- *Torsades de pointes*: sprememba v srčni frekvenci, ki jo lahko ali ne spremljajo simptomi, kot so bolečina v prsih (angina), šibkost, vrtoglavica ali siljenje na bruhanje, palpitacije (čutenje srčnega ritma) in težko dihanje.

Resni neželeni učinki – neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne ali protozojske): dlje časa trajajoča driska, zvišana telesna temperatura in boleče grlo,
- poročali so o benignih in malignih tumorjih, ki so posledica imunosupresije,
- poročali so o pojavu aplazije rdečih krvnih celic (zelo zmanjšano število rdečih krvnih celic), hemolitični anemiji (znižano število rdečih krvnih celic zaradi nenormalnega razpada s spremljajočo utrujenostjo) in febrilni nevtropeniji (zmanjšano število tistih belih krvnih celic, ki se bojujejo proti okužbi, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura). Ni natančno znano, kako pogosto se pojavijo omenjeni neželeni učinki. Lahko ste brez simptomov, ali pa lahko, glede na resnost vašega stanja, občutite: utrujenost, apatičnost, nenormalno bledico kože (bledičnost), zasoplost, vrtoglavico, glavobol, bolečino v prsih ali hladne roke in noge,
- primeri agranulocitoze (zelo zmanjšano število belih krvnih celic s spremljajočimi razjedami v ustih, zvišano telesno temperaturo in okužbo (okužbami)). Lahko ste brez simptomov ali pa čutite nenadno zvišano telesno temperaturo, mrzlico in boleče grlo,
- alergijske in anafilaktične reakcije z naslednjimi simptomi: nenaden srbeč izpuščaj (koprivnica), otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali grla (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), lahko boste imeli občutek, da boste omedleli,
- posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES): glavobol, zmedenost, motnje razpoloženja, epileptični napadi ali motnje vida; to so lahko znaki motnje, ki jo imenujemo posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom, o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s takrolimusom,
- nevropatija vidnega živca (prizadetost vidnega živca): težave z vidom, npr. zamegljen vid, spremembe barvnega vida, težave pri zaznavanju podrobnosti ali zožitev vidnega polja.

Prav tako se po prejetju zdravila Tacforius lahko pojavijo neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, pri čemer so ti učinki lahko resni:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišana koncentracija glukoze v krvi, sladkorna bolezen, zvišana koncentracija kalija v krvi,
- težave s spanjem,
- tresenje, glavobol,
- povišanje krvnega tlaka,
- nenormalni testi delovanja jeter,
- driska, siljenje na bruhanje,
- težave z ledvicami.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila krvnih celic (trombocitov, rdečih ali belih krvnih celic), povečanje števila belih krvnih celic, spremembe v številu rdečih krvnih celic (razvidno iz preiskav krvi),
- zmanjšanje koncentracije magnezija, fosfatov, kalija, kalcija ali natrija v krvi, preobremenitev s tekočino, povečana koncentracija sečne kisline ali lipidov v krvi, zmanjšanje apetita, zvečana kislost krvi, druge spremembe elektrolitov v krvi (razvidno iz preiskav krvi),
- simptomi tesnobe, zmedenost in dezorientiranost, depresija, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje,
- epileptični napadi, motnje zavesti, mravljinčenje in odrevenelost (včasih boleča) v rokah in nogah, omotica, zmanjšana sposobnost za pisanje, bolezn živčevja,
- preobčutljivost za svetlobo, očesne bolezni,
- zvenenje v ušesih,
- zmanjšan pretok krvi skozi srčne žile, hitrejši srčni utrip,
- krvavitve, delna ali popolna zapora krvnih žil, znižan krvni tlak,
- zasoplost, spremembe tkiva v pljučih, nabiranje tekočine okrog pljuč, vnetje žrela, kašelj, gripi podobni simptomi,
- vnetja ali razjede, ki povzročajo bolečino v trebuhu ali drisko, krvavitev v želodcu, vnetja ali razjede v ustni votlini, nabiranje tekočine v trebušni votlini, bruhanje, bolečine v trebuhu, prebavne motnje, zaprtje, vetrovi, napenjanje, mehko blato, želodčne težave,
- bolezn žolčevoda, porumenelost kože zaradi težav z jetri, okvara jetrnega tkiva in vnetje jeter,
- srbenje, izpuščaji, izpadanje las, akne, čezmerno znojenje,
- bolečine v sklepih, udih, hrbtu ali stopalih, mišični krči,
- nezadostno delovanje ledvic, zmanjšano nastajanje urina, oslABLJENO ali boleče uriniranje,
- splošna oslabeledost, povišana telesna temperatura, zastajanje tekočin v telesu, bolečine in nelagodje, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase, moteno občutenje temperature.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- motnje strjevanja krvi, zmanjšanje števila vseh tipov krvnih celic (razvidno iz preiskav krvi),
- dehidracija,
- zmanjšanje koncentracije beljakovin ali sladkorja v krvi, povečanje koncentracije fosfatov v krvi,
- koma, možganske krvavitve, možganska kap, paraliza, možganske motnje, motnje govora in izražanja, težave s spominom,
- motnost očesne leče,
- okvara sluha,
- nepravilnosti srčnega ritma, srčni zastoj, zmanjšana črpalna sposobnost srca, bolezen srčne mišice, povečanje srčne mišice, močnejši srčni utrip, nenormalen EKG, nepravilen srčni ritem in utrip,
- krvni strdek v veni okončin, šok,
- težave z dihanjem, bolezn dihal, astma,
- zapora pretoka črevesne vsebine, zvišane vrednosti encima amilaze v krvi, refluks želodčne vsebine v žrelo, upočasnjeno praznjenje želodca,
- vnetje kože, pekoč občutek na sončni svetlobi,
- težave s sklepi,
- nezmožnost uriniranja, boleče menstruacije in nenormalna menstruacijska krvavitve,
- odpoved več organov, gripi podobna bolezen, večja občutljivost za toplo in mrzlo, občutek tiščanja v prsih, živčnost ali nenormalno počutje, zvišanje encima laktat-dehidrogenaze v krvi, hujšanje.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- majhne krvavitve v koži, ki so posledica krvnih strdkov,
- povečana togost mišic,
- naglušnost,
- nabiranje tekočine okrog srca,
- nenadna zasoplost,
- nastanek ciste v trebušni slinavki,
- težave s pretokom krvi skozi jetra,
- resno obolenje s pojavom mehurjev na koži, ustih, očeh in spolovilih, močnejša poraščenost,
- žejja, padci, občutek tiščanja v prsih, zmanjšana gibljivost, razjeda.

Zelo redki (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- mišična oslabelost,
- nenormalnosti pri preiskavi srca,
- odpoved jeter,
- boleče uriniranje s prisotnostjo krvi v urinu,
- povečanje maščevja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tacforius

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vse trde kapsule s podaljšanim sproščanjem morate porabiti v 1 letu po odprtju aluminijastega ovoja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tacforius

- Učinkovina je takrolimus.
Ena kapsula zdravila Tacforius 0,5 mg vsebuje 0,5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Ena kapsula zdravila Tacforius 1 mg vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Ena kapsula zdravila Tacforius 3 mg vsebuje 3 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
Ena kapsula zdravila Tacforius 5 mg vsebuje 5 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so
Vsebina kapsule
hipromeloza 2910, etilceluloza, laktoza, magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem: rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), želatina.
Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem: rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), črni železov oksid (E172), rdeče 4R (124), želatina.
Črnilo
šelak, propilenglikol, črn železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Tacforius in vsebina pakiranja

Zdravilo Tacforius 0,5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Trde želatinske kapsule, ki imajo na svetlo rumenem pokrovčku kapsule odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "0.5 mg".

Zdravilo Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Trde želatinske kapsule, ki imajo na belem pokrovčku kapsule odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "1 mg".

Zdravilo Tacforius 3 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Trde želatinske kapsule, ki imajo na svetlo oranžnem pokrovčku kapsule odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "3 mg".

Zdravilo Tacforius 5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Trde želatinske kapsule, ki imajo na sivkasto-rdečkastem pokrovčku kapsule odtisnjeno oznako "TR", na svetlo oranžnem telesu kapsule pa oznako "5 mg".

Zdravilo Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Na voljo so v pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 10 kapsul. Pretisni omoti so obdani z zaščitnim ovojem iz folije, ki vsebuje tudi sušilno sredstvo. Na voljo so pakiranja s 30, 50 in 100 kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih in pakiranji s 30x1, 50x1 in 100x1 kapsulami s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Zdravilo Tacforius 1 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

Na voljo so v pretisnih omotih ali perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 10 kapsul. Pretisni omoti so obdani z zaščitnim ovojem iz folije, ki vsebuje tudi sušilno sredstvo. Na voljo so pakiranja s 30, 50, 60 in 100 kapsulami s podaljšanim sproščanjem v pretisnih omotih ali 30x1, 50x1, 60x1 in 100x1 kapsulami s podaljšanim sproščanjem v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvajalec

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

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

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

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

Španija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>.