PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tacforius 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 53,725 mg laktoze.

Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 107,45 mg laktoze.

Tacforius 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna kapsula sadrži 322,35 mg laktoze.

Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Jedna tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 537,25 mg laktoze i 0,0154 mg bojila ponceau 4R.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula s produljenim oslobađanjem (kapsula s produljenim oslobađanjem)

Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR” na svijetložutoj kapici kapsule i „0,5 mg” na svijetlonarančastom tijelu kapsule.

Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR” na bijeloj kapici kapsule i „1 mg” na svijetlonarančastom tijelu kapsule.

Tacforius 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR” na svijetlonarančastoj kapici kapsule i „3 mg” na svijetlonarančastom tijelu kapsule.

Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR” na sivkastocrvenoj kapici kapsule i „5 mg” na svijetlonarančastom tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sprječavanje odbacivanja alogenog presatka bubrega ili jetre u odraslih primatelja.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na terapiju drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Tacforius je oralna formulacija takrolimusa koja se uzima jedanput na dan. Liječenje Tacforiusom mora biti pod strogim nadzorom odgovarajuće obučenih i opremljenih zdravstvenih radnika. Propisivati ovaj lijek i mijenjati imunosupresivne lijekove smiju samo liječnici s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i liječenju transplantiranih bolesnika.

Različite oralne formulacije takrolimusa ne smiju biti međusobno zamijenjene bez kliničkog nadzora. Nepažljiva, slučajna ili nenadzirana međusobna zamjena različitih oralnih formulacija takrolimusa s različitim karakteristikama oslobađanja nije sigurna. Ona može dovesti do odbacivanja presatka ili povećanja incidencije nuspojava, uključujući preslabu ili prejaku imunosupresiju, zbog klinički značajnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Bolesnicima se mora davati ista formulacija takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; naizmjenične primjene različitih formulacija ili režima doziranja dopuštene su samo pod strogim nadzorom liječnika specijalista iz područja transplantacijske medicine (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Nakon zamjene jedne formulacije drugom potrebno je tijekom liječenja pratiti koncentraciju lijeka i prilagođivati dozu kako bi se održala jednaka sistemska izloženost takrolimusu.

Doziranje

Niže navedene preporučene početne doze služe samo kao smjernice. Tacforius se rutinski primjenjuje zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Doza može varirati ovisno o odabranom imunosupresivnom režimu. Doziranje Tacforiusa mora se prvenstveno temeljiti na kliničkoj procjeni reakcije odbacivanja presatka i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, dok određivanje koncentracije lijeka u krvi služi kao pomoć (vidjeti ispod pod „Praćenje koncentracije lijeka tijekom terapije”). Ako postoje jasni klinički znakovi odbacivanja presatka, potrebno je razmotriti mogućnost zamjene jednog imunosupresivnog režima drugim.

AUC_{0-24} takrolimusa iz kapsula s produljenim oslobađanjem u usporedbi s kapsulama s trenutnim oslobađanjem takrolimusa pri ekvivalentnim dozama bila je prvog dana 30% niža u bolesnika koji su *de novo* primili presadak bubrega i 50% niža u bolesnika koji su *de novo* primili presadak jetre. Do četvrtog dana, sistemska izloženost određena prema najnižoj izmjerenoj koncentraciji takrolimusa u bolesnika koji su primili presadak bubrega i onih koji su primili presadak jetre bila je slična za obje formulacije. Za Tacforius se tijekom prva dva tjedna nakon presađivanja organa preporučuje pažljivo i često određivanje najnižih koncentracija takrolimusa kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost lijeku u razdoblju neposredno nakon presađivanja. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Tacforiusa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne ravnotežna koncentracija.

Da bi se suprimiralo odbacivanje presatka, mora se održati imunosupresija; posljedično tome, ne može se dati ograničenje trajanja oralne terapije.

Sprječavanje odbacivanja presatka bubrega

Liječenje Tacforiusom treba započeti dozom od 0,20 do 0,30 mg/kg na dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti u roku od 24 sata nakon završetka operacije. Doze Tacforiusa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. U nekim se slučajevima može obustaviti istodobna imunosupresivna terapija i ostaviti monoterapija Tacforiusom. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti ovisno o promjeni stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega mogu biti potrebne daljnje prilagodbe doze.

Sprječavanje odbacivanja presatka jetre

Liječenje Tacforiusom treba započeti dozom od 0,10 do 0,20 mg/kg na dan koja se primjenjuje jedanput na dan, ujutro. S primjenom treba započeti oko 12-18 sati nakon završetka operacije.

Doze Tacforiusa u razdoblju nakon presađivanja obično se snižavaju. U nekim se slučajevima može obustaviti istodobna imunosupresivna terapija i ostaviti monoterapija Tacforiusom. Farmakokinetika takrolimusa može se promijeniti zbog poboljšanja stanja bolesnika nakon presađivanja, zbog čega može biti potrebna daljnja prilagodba doze.

Prelazak s liječenja takrolimusom u kapsulama s trenutnim oslobađanjem na liječenje Tacforiusom

U bolesnika s alogenim presatkom koji uzimaju kapsule s trenutnim oslobađanjem dvaput na dan, a moraju prijeći na liječenje Tacforiusom koji uzimaju jedanput na dan, omjer ukupne dnevne doze mora ostati 1:1 (mg:mg). Tacforius je potrebno uzimati ujutro.

U stabilnih bolesnika koji su prešli s takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem (dvaput na dan) na takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem (jedanput na dan) u omjeru ukupne dnevne doze 1:1 (mg:mg), sistemska izloženost takrolimusu (AUC_{0-24}) bila je oko 10% niža za takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem od one za takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem. Odnos između najnižih izmjerenih doza takrolimusa (C_{24}) i sistemske izloženosti (AUC_{0-24}) kod takrolimusa u kapsulama s produljenim oslobađanjem sličan je onome kod takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem. Kada se takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem zamjenjuje Tacforius kapsulama s produljenim oslobađanjem, najniže koncentracije takrolimusa moraju se odrediti prije promjene terapije i u roku od dva tjedna nakon promjene terapije. Nakon promjene terapije, potrebno je izmjeriti najniže koncentracije takrolimusa i po potrebi prilagoditi dozu kako bi se održala slična sistemska izloženost. Dozu je potrebno prilagoditi zato da bi se osigurala slična sistemska izloženost takrolimusu.

Zamjena ciklosporina takrolimusom

Potreban je oprez kada se bolesnicima zamjenjuje terapija koja se temelji na ciklosporinu terapijom koja se temelji na takrolimusu (vidjeti dio 4.4 i 4.5). Ne preporučuje se kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa. Liječenje Tacforiusom treba započeti nakon razmatranja koncentracije ciklosporina u krvi i kliničkog stanja bolesnika. U slučaju povišenih razina ciklosporina u krvi, doziranje Tacforiusa mora se odgoditi. U praksi se liječenje takrolimusom započinjalo 12-24 sata nakon prekida liječenja ciklosporinom. Razinu ciklosporina u krvi potrebno je određivati i nakon zamjene terapije, jer se klirens ciklosporina može promijeniti.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka

U liječenju epizoda odbacivanja alogenog presatka koristile su se više doze takrolimusa, dodatna terapija kortikosteroidima i uvođenje kratkotrajnih primjena mono-/poliklonalnih protutijela. U slučaju da se primijete znakovi toksičnosti, kao što su teške nuspojave (vidjeti dio 4.8), možda će biti potrebno smanjiti dozu Tacforiusa.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja bubrega ili jetre
Kad se drugi imunosupresivi zamjenjuju Tacforiusom koji se uzima jedanput na dan, liječenje je potrebno započeti početnom oralnom dozom koja se preporučuje za sprječavanje odbacivanja presatka nakon presađivanja bubrega odnosno jetre.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja srca
U odraslih bolesnika u kojih se liječenje zamjenjuje Tacforiusom, primjenjuje se početna oralna doza od 0,15 mg/kg/dan, jedanput na dan, ujutro.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon presađivanja drugih alogenih presadaka
Premda nema kliničkog iskustva s takrolimusom u kapsulama s produljenim oslobađanjem u bolesnika s presatkom pluća, gušterače ili crijeva, takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem primjenjuje se u bolesnika s presatkom pluća u početnoj oralnoj dozi od 0,10 do 0,15 mg/kg na dan, u bolesnika s presatkom gušterače u početnoj oralnoj dozi od 0,2 mg/kg na dan te u bolesnika s presatkom crijeva u početnoj oralnoj dozi od 0,3 mg/kg na dan.

Praćenje koncentracije lijeka tijekom terapije

Doziranje se prvenstveno mora temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja organa i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika; u toj procjeni pomaže određivanje najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi.

Kao pomoć u optimizaciji doziranja dostupno je nekoliko imunoloških testova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Potreban je oprez i poznavanje postupaka testiranja koji su se koristili pri uspoređivanju koncentracija objavljenih u radovima s vrijednostima koncentracija u pojedinog bolesnika u kliničkoj praksi. Trenutno se u kliničkoj praksi koncentracije takrolimusa u punoj krvi određuju pomoću imunoloških testova. Dvije formulacije takrolimusa, kapsule s produljenim oslobađanjem i kapsule s trenutnim oslobađanjem, imaju sličan odnos između najnižih izmjerenih koncentracija (C_{24}) i sistemske izloženosti (AUC_{0-24}).

Tijekom razdoblja nakon presađivanja organa potrebno je pratiti najniže koncentracije takrolimusa u krvi. Najniže koncentracije takrolimusa u krvi treba odrediti oko 24 sata nakon primjene Tacforiusa, neposredno prije sljedeće doze. U prva dva tjedna nakon presađivanja organa preporučuje se često određivanje najnižih koncentracija, dok se poslije toga određivanje koncentracije za vrijeme terapije održavanja može raditi povremeno. Najniže koncentracije takrolimusa u krvi moraju se pažljivo pratiti i nakon zamjene takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem Tacforiusom, nakon prilagodbe doze te nakon promjene u imunosupresijskom režimu ili istodobne primjene tvari koje mogu promijeniti koncentracije takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5). Učestalost određivanja razine takrolimusa u krvi mora se temeljiti na kliničkim potrebama. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, nakon prilagodbe režima doziranja Tacforiusa može proći i nekoliko dana prije nego što se postigne stanje dinamičke ravnoteže.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na to da se većina bolesnika može uspješno zbrinuti ako se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održavaju ispod 20 ng/ml. Kad se tumače razine takrolimusa u punoj krvi, mora se uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika. U kliničkoj se praksi najniže razine takrolimusa u punoj krvi općenito kreću u rasponu od 5 do 20 ng/ml u primatelja presatka jetre te od 10 do 20 ng/ml u primatelja presatka bubrega i srca u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju. Tijekom terapije održavanja, koncentracije takrolimusa u krvi primatelja presadaka jetre, bubrega i srca općenito se kreću u rasponu između 5-15 ng/ml.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre
Možda bude potrebno sniziti dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre kako bi se najniže koncentracije takrolimusa u krvi održale unutar preporučenog ciljnog raspona.

Oštećenje funkcije bubrega
Budući da na farmakokinetiku takrolimusa ne utječe bubrežna funkcija (vidjeti dio 5.2), dozu nije potrebno prilagođavati. Međutim, zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa, preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (uključujući serijsko određivanje koncentracije kreatinina u serumu, izračun klirensa kreatinina i praćenje diureze).

Rasna pripadnost
U bolesnika crne rase može biti potrebna viša doza takrolimusa nego u bolesnika bijele rase da bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Spol
Nema dokaza koji pokazuju da se u muškaraca i žena mora primijeniti različita doza kako bi se postigle slične vrijednosti najniže koncentracije.

Starije osobe
Trenutno nema dostupnih dokaza koji pokazuju da se u starijih osoba mora prilagoditi doza.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Tacforiusa u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Tacforius je oralna formulacija takrolimusa koja se primjenjuje jedanput na dan. Preporučuje se primjena dnevne oralne doze Tacforiusa jedanput na dan, ujutro. Tacforius tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem moraju se uzeti odmah po otvaranju blistera. Bolesnike treba upozoriti na sredstvo za sušenje, kako ga ne bi progutali. Kapsule se moraju progutati ***cijele*** s tekućinom (po mogućnosti vodom). Tacforius se općenito primjenjuje na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 do 3 sata nakon obroka, kako bi se postigla maksimalna apsorpcija (vidjeti dio 5.2). Zaboravljena jutarnja doza mora se uzeti čim prije istog dana. Ne smije se uzeti dvostruka doza sljedećeg jutra.

U bolesnika koji u ranom razdoblju nakon presađivanja organa ne mogu uzimati lijekove kroz usta, liječenje takrolimusom se može započeti intravenski (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za takrolimus 5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju) u dozi koja iznosi otprilike 1/5 preporučene oralne doze za tu indikaciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nehotičnu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Takve su pogreške dovele do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka, kao i drugih nuspojava koje su mogle biti posljedica premale ili prevelike izloženosti takrolimusu. Bolesnike je potrebno održavati na jednoj formulaciji takrolimusa uz odgovarajući dnevni režim doziranja; promjena formulacije ili režima primjene smije se provesti samo pod strogim nadzorom specijalista transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Ne preporučuje se primjena Tacforiusa u djece mlađe od 18 godina, zbog ograničenih podataka o sigurnosti i/ili djelotvornosti.

Za liječenje odbacivanja alogenog presatka koje je rezistentno na liječenje drugim imunosupresivnim lijekovima u odraslih bolesnika još nema dostupnih kliničkih podataka za formulaciju takrolimusa s produljenim oslobađanjem.

Za sprječavanje odbacivanja presatka u odraslih primatelja alogenog presatka srca još nema dostupnih kliničkih podataka za formulacije takrolimusa s produljenim oslobađanjem.

Tijekom ranog razdoblja nakon presađivanja organa rutinski se moraju pratiti sljedeći parametri: krvni tlak, EKG, neurološki i vidni status, koncentracija glukoze u krvi natašte, elektroliti (osobito kalij), testovi funkcije jetre i bubrega, hematološki parametri te vrijednosti koagulacije i određivanje proteina plazme. Ako se pokažu klinički važne promjene, treba razmotriti prilagodbu imunosupresivnog režima.

Tvari s potencijalom za interakciju

Inhibitori ili induktori CYP3A4 smiju se istodobno primijeniti s takrolimusom samo nakon savjetovanja s specijalistom transplantacijske medicine, zbog mogućnosti interakcija koje mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući odbacivanje ili toksičnost (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 može povećati razine takrolimusa u krvi, što može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući nefrotoksičnost, neurotoksičnost i produljeni QT interval. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A4 (kao što su ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin ili jozamicin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je učestalo pratiti razinu takrolimusa u krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijalista za transplantaciju, kako bi se doza takrolimusa mogla po potrebi prilagoditi i tako održati slična izloženost takrolimusu. Potrebno je pomno pratiti funkciju bubrega, EKG uključujući QT interval i kliničko stanje bolesnika.
Prilagodba doze mora se temeljiti na individualnom stanju svakog bolesnika. Možda će biti potrebno smanjiti dozu odmah na početku liječenja (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene inhibitora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što može dovesti do subterapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4 može smanjiti razine takrolimusa u krvi, potencijalno povećavajući rizik od odbacivanja presatka. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je često nadzirati razine takrolimusa u krvi, počevši u unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijaliste za transplantaciju, kako bi se prilagodila doza takrolimusa ako je to prikladno, radi održavanja slične izloženosti takrolimusu. Potrebno je također pomno pratiti funkciju presatka (vidjeti dio 4.5).

Slijedom toga, prekid primjene induktora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što može dovesti do supraterapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pažljivo praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

P-glikoprotein

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni takrolimusa s lijekovima koji inhibiraju P-glikoprotein jer se mogu pojaviti povećane razine takrolimusa. Potrebno je pažljivo pratiti razine takrolimusa u punoj krvi i kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci

Za vrijeme liječenja takrolimusom treba izbjegavati uzimanje biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili drugih biljnih pripravaka, zbog rizika od interakcija koje mogu ili sniziti koncentraciju takrolimusa u krvi i smanjiti klinički učinak takrolimusa ili povisiti koncentraciju takrolimusa u krvi i rizik od toksičnosti takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

Druge interakcije

Potrebno je izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa, a oprez je potreban i kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati uzimanje velikih količina kalija ili diuretika koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Određene kombinacije takrolimusa i lijekova koje imaju neurotoksične učinke mogu povisiti rizik od takvih učinaka (vidjeti dio 4.5).

Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva.

Nefrotoksičnost

Takrolimus može rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije u bolesnika nakon transplantacije. Akutno oštećenje funkcije bubrega bez aktivne intervencije može uznapredovati do kroničnog oštećenja funkcije bubrega. Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo pratiti jer će možda biti potrebno smanjiti dozu takrolimusa. Rizik od nefrotoksičnosti može se povećati ako se takrolimus istodobno primjenjuje s lijekovima koji su povezani s nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.5). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti najnižu razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju te razmotriti smanjenje doze ako se pojavi nefrotoksičnost.

Gastrointestinalni poremećaji

Prijavljena je gastrointestinalna perforacija u bolesnika liječnih takrolimusom. S obzirom na to da je gastrointestinalna perforacija medicinski važan događaj koji može dovesti do ozbiljnog stanja ili stanja opasnog po život, trebalo bi provesti adekvatno liječenje odmah nakon sumnje na simptome ili znakove koji se pojave.

Budući da se razine takrolimusa u krvi mogu značajno promijeniti tijekom epizoda proljeva, preporučuje se dodatno određivanje koncentracija takrolimusa tijekom takvih razdoblja.

Srčani poremećaji

Ventrikularna hipertrofija i hipertrofija septuma, prijavljene kao kardiomiopatije, bile su primijećene u rijetkim prilikama u bolesnika liječenih takrolimusom s trenutnim oslobađanjem, a mogu nastati i s takrolimusom s produljenim oslobađanjem. U većini su slučajeva bile reverzibilne i razvijale se kad je najniža koncentracija takrolimusa u krvi bila puno viša od preporučenih maksimalnih koncentracija. Drugi čimbenici za koje se primijetilo da povećavaju rizik od razvoja takvih kliničkih stanja bili su postojeća srčana bolest, primjena kortikosteroida, hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega ili jetre, infekcije, opterećenje tekućinom i edem. Sukladno tome, visokorizični bolesnici pod jakom imunosupresijom moraju se pratiti pomoću ehokardiografskih i elektrokardiografskih metoda prije i poslije presađivanja organa (npr. prvo nakon 3 mjeseca, a potom nakon 9-12 mjeseci). Ako se razviju patološke promjene, potrebno je razmotriti smanjenje doze Tacforiusa ili zamjenu terapije drugim imunosupresivom. Takrolimus može produžiti QT interval i može prouzročiti *Torsades de pointes*.

Potreban je oprez u bolesnika s faktorima rizika za produženje QT-a, uključujući bolesnike koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju produženje QT-a, kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije i poremećaje elektrolita. Potreban je također oprez u bolesnika s dijagnozom ili sumnjom na kongenitalni sindrom produženog QT-a, stečenog produženja QT-a ili u bolesnika na istovremenoj terapiji za koju se zna da produžuje QT interval, uzrokuje poremećaje elektrolita ili povećava izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.5).

Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

Zabilježeno je da u bolesnika liječenih takrolimusom nastaju limfoproliferativni poremećaji povezani s Epstein-Barr virusom (EBV) i druge zloćudne bolesti, uključujući rak kože i Kaposijev sarkom (vidjeti dio 4.8).

Kada se istodobno daje kombinacija imunosupresiva, kao što su antilimfocitna protutijela (npr. baziliksimab, daklizumab), povećava se rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja povezanih s EBV. U bolesnika s negativnim nalazom EBV-virusnog kapsidnog antigena (VCA) zabilježen je povišen rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja, pa se stoga u ove populacije bolesnika mora potvrditi serološki nalaz EBV-VCA prije započinjanja liječenja Tacforiusom. Tijekom liječenja preporučuje se pažljivo praćenje pomoću PCR-a na EBV. Pozitivan nalaz PCR-a na EBV može trajati mjesecima i nije sam po sebi indikativan za limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kaposijev sarkom, uključujući slučajeve s agresivnim oblicima bolesti i smrtnim ishodima, prijavljen je u bolesnika koji su primali takrolimus. U nekim je slučajevima opažena regresija Kaposijevog sarkoma nakon smanjenja jačine imunosupresije.

Kao i tijekom uzimanja drugih imunosupresivnih lijekova, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu i UV zrakama, nositi zaštitnu odjeću i koristiti preparate za kožu s visokim faktorom zaštite, zbog potencijalnog rizika od razvoja zloćudnih kožnih promjena.

Kao i kod drugih jakih imunosupresiva, rizik od nastanka sekundarnog karcinoma nije poznat.

Infekcije, uključujući oportunističke infekcije

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući takrolimus, izloženi su povećanom riziku od infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja, uključujući odbacivanje presatka, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s pogoršanjem funkcije jetre ili bubrega ili s neurološkim simptomima. Prevencija i liječenje trebaju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježen je razvoj sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ako se u bolesnika koji uzimaju takrolimus pojave simptomi koji ukazuju na PRES, kao što su glavobolja, promjena mentalnog stanja, konvulzije i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološki pregled (npr. MR). U slučaju dijagnoze PRES-a, savjetuje se uvesti odgovarajuću kontrolu arterijskog tlaka i konvulzija te odmah prekinuti sistemsku primjenu takrolimusa. Većina se bolesnika potpuno oporavi nakon što se poduzmu odgovarajuće mjere.

Poremećaji oka

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim je slučajevima prijavljeno povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu

imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba uputiti da prijave promjene oštrine vida, promjene vida u boji, zamagljen vid ili poremećaje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje provesti hitnu procjenu i prema potrebi uputiti bolesnika oftalmologu.

Trombotska mikroangiopatija (TMA) (uključujući hemolitičko-uremijski sindrom (HUS) i trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP))
U bolesnika koji su razvili hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, umor, fluktuirajuću neurološku manifestaciju, oštećenje funkcije bubrega, i vrućicu, treba uzeti u obzir dijagnozu TMA-e, uključujući trombotsku trombocitopeničnu purpuru (TTP) i hemolitičko-uremijski sindrom (HUS), koja ponekad vodi do zatajenja bubrega ili smrtnog ishoda. Ukoliko je dijagnosticirana TMA, potrebno je hitno liječenje te je prema nahođenju liječnika potrebno uzeti u obzir ukidanje takrolimusa.

Istodobna primjena takrolimusa s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotske mikroangiopatije (uključujući hemolitičko-uremijski sindrom i trombotsku trombocitopeničnu purpuru).

Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (PRCA). U svih su bolesnika zabilježeni čimbenici rizika za razvoj PRCA-e kao što je infekcija parvovirusom B19, osnovna bolest ili istodobno uzimanje lijekova koji su povezani s nastankom PRCA-e.

Posebne populacije

Iskustvo s bolesnicima koji nisu bjelačkog porijekla i bolesnicima u kojih postoji povećan imunološki rizik je ograničeno (npr. retransplantacija, dokaz panela reaktivnih protutijela, PRA)

Sniženje doze može se pokazati neophodnim u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari
- *Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
- *Ponceau 4R*

Može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metaboličke interakcije

Sistemski dostupan takrolimus metabolizira se putem jetrenog CYP3A4. Ima dokaza i da se metabolizira u probavnom sustavu putem CYP3A4 u stijenci crijeva. Istodobno uzimanje lijekova ili biljnih pripravaka koji inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa i tako povećati ili smanjiti koncentraciju takrolimusa u krvi. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih pripravaka može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na razine takrolimusa u krvi.

Ispitivanja farmakokinetike su pokazala da su povećane razine takrolimusa u krvi kada se istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4, uglavnom posljedica povećane biološke raspoloživosti takrolimusa, zbog inhibicije metabolizma u probavnom sustavu. Utjecaj na jetreni klirens manje je izražen.

Prilikom istovremene primjene tvari koje mogu promijeniti metabolizam posredovan CYP3A4, strogo se preporuča pažljivo praćenje razina takrolimusa u krvi pod nadzorom specijalista transplantacijske medicine, te praćenje funkcije presatka, produljenja QT-a (EKG-om), funkcije bubrega i drugih

nuspojava, uključujući neurotoksičnost, kako bi se po potrebi prilagodila ili prekinula doza takrolimusa radi održavanja slične izloženost takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Slijedom toga, bolesnike treba pažljivo pratiti kada koriste takrolimus istodobno s više tvari koje utječu na CYP3A4 jer se učinci na izloženost takrolimusu mogu pojačati ili poništiti.

Lijekovi koji imaju učinke na metabolizam takrolimusa navedeni su u tablici u nastavku. Primjeri interakcija među lijekovima ne trebaju se smatrati konačnima ili sveobuhvatnima i stoga je za svaki lijek koji se istodobno primijenjuje s takrolimusom, potrebno potražiti informacije o lijeku za podatke o putu metabolizma, putovima interakcija, mogućim rizicima i specifičnim radnjama koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Grejp ili sok od grejpa	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) (vidjeti dio 4.4).	Izbjegavati grejp ili sok od grejpa
Ciklosporin	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Nadalje, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa (vidjeti dio 4.4).
Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.
Jaki inhibitori CYP3A4: antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonavirom, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon,	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produljeni QT interval) što zahtijeva pomno praćenje (vidjeti dio 4.4). Može doći do brzog i naglog povećanja razina takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istodobne primjene, usprkos odmah uvedenom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može se povećati > 5 puta. Kada se istodobno primjenjuju kombinacije s ritonavirom, izloženost	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze takrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib. Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	takrolimusu može se povećati >50 puta. Kod gotovo svih bolesnika može biti potrebno smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istodobne primjene.	potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana primjene) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4: antimikotici (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lanzoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni pripravci koji sadrže ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) (vidjeti dio 4.4). Može doći do brzog povećanja razine takrolimusa.	Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Sljedeće su se tvari *in vitro* pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) (vidjeti dio 4.4).	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala, te pojavu drugih nuspojava.
Jaki induktori CYP3A4:	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava (*Hypericum perforatum*)	krvi i povećati rizik od odbacivanja (vidjeti dio 4.4). Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postići 1 – 2 tjedna nakon istodobne primjene. Učinak se može zadržati 1 – 2 tjedna nakon dovršetka liječenja.	može izbjeći, u bolesnika može biti potrebno povećati doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana primjene) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Umjereni induktori CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin Slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja (vidjeti dio 4.4).	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kaspofungin	Može smanjiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja. Nije potvrđen mehanizam djelovanja.	Pratiti najnižu koncentraciju takrolimusa u punoj krvi i ukoliko je potrebno povisiti dozu takrolimusa (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti takrolimusa.	Potreban je oprez kod istodobne primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidijabetici	Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da imaju visoki afinitet za proteine plazme.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi (vidjeti dio 4.2).

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije lijekova	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Prokinetički lijekovi: metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval).	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produljenje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.
Kortikosteroidi u dozama održavanja	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja (vidjeti dio 4.4).	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi (vidjeti dio 4.2). Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona	Mogu utjecati na razine takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.
Terapija direktno djelujućim antiviroticima (DAA)	Može utjecati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tijekom liječenja direktno djelujućim antiviroticima (engl. *direct-acting antiviral*, DAA), što je povezano s klirensom virusa hepatitisa. Može doći do smanjenja razina takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirotika može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja razina takrolimusa u krvi.	Pratiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.

Istodobna primjena takrolimusa s mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus) može povećati rizik od trombotske mikroangiopatije (uključujući hemolitičko-uremijski sindrom i trombotsku trombocitopeničnu purpuru (vidjeti dio 4.4).

S obzirom da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalijemijom ili može povećati postojeću hiperkalijemiju, potrebno je izbjegavati visok unos kalija ili diuretika koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) (vidjeti dio 4.4.). Poseban oprez je potreban kada se takrolimus primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji povećavaju razinu kalija u serumu, poput trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da se trimetoprim ponaša kao diuterik koji štedi kalij, poput amilorida. Preporučuje se pomno praćenje razine kalija u serumu.

Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4 pa istodobna primjena takrolimusa s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može utjecati na metabolizam takvih lijekova.
Poluvijek ciklosporina je produljen kada se istodobno primjenjuje takrolimus, a mogu nastupiti i sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Iz tih se razloga ne preporučuje kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa te je potreban oprez kada se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno uzimali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pokazalo se da takrolimus povećava koncentraciju fenitoina u krvi.
Budući da takrolimus može smanjiti klirens steroidnih kontraceptiva i tako dovesti do povećane izloženosti hormonima, potreban je osobit oprez pri odabiru kontracepcijske metode.
Interakcije između takrolimusa i statina nisu dovoljno poznate. Sudeći prema kliničkim podacima, farmakokinetika statina uglavnom nije promijenjena pri istodobnoj primjeni takrolimusa.
Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da takrolimus može smanjiti klirens i produljiti poluvijek fenobarbitala i antipirina.

Mikofenolatna kiselina. Potreban je oprez kada se u kombiniranoj terapiji prelazi s ciklosporina, koji utječe na enterohepatičnu recirkulaciju mikofenolatne kiseline, na takrolimus, koji nema takav učinak, jer bi moglo doći do promjena u izloženosti mikofenolatnoj kiselini. Djelatne tvari koje utječu na enterohepatični ciklus mikofenolatne kiseline mogu smanjiti plazmatsku razinu i djelotvornost mikofenolatne kiseline. Pri prelasku s ciklosporina na takrolimus i obrnuto možda će biti potrebno terapijsko praćenje koncentracija mikofenolatne kiseline.

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor bolesnika na cijepljenje, a cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz ispitivanja u žena pokazuju da takrolimus prolazi kroz posteljicu. Postoji rizik od hiperkalijemije u novorođenčadi (npr. incidencija u novorođene djece od 7,2%, tj. 8 od 111) koja se spontano normalizira. Primjena takrolimusa u trudnica može se razmotriti kad nema sigurnije alternative i kada očekivana korist od liječenja opravdava izlaganje fetusa potencijalnom riziku. U slučaju izloženosti *in utero*, preporučuje se praćenje novorođenčeta zbog mogućih štetnih događaja uzrokovanih takrolimusom (osobito učinaka na bubrege).

Rezultati neintervencijskog ispitivanja sigurnosti nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet [EUPAS37025]
U ispitivanju sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet analizirano je 2905 trudnoća iz registra „Transplant Pregnancy Registry International“ (TPRI) i ocjenjivani su ishodi u žena koje su primale takrolimus (383 prospektivno prijavljeno, uključujući 247 primateljica presatka bubrega i 136 primateljica presatka jetre) te onih koje su primale druge imunosupresive. Temeljem ograničenih podataka (289 prospektivno prijavljenih trudnoća izloženih takrolimusu u 1. tromjesečju), rezultati ispitivanja nisu upućivali na povećani rizik od velikih malformacija. Primijećena je veća prevalencija spontanog abortusa među ženama koje su primale takrolimus u usporedbi s drugim imunosupresivima. Također je zabilježena veća prevalencija pojave preeklampsije kod primateljica presatka bubrega koje su primale takrolimus. Međutim, sveukupno nije bilo dovoljno dokaza za zaključke o rizicima od tih ishoda. Među primateljicama presatka bubrega i jetre koje su bile izložene takrolimusu, 45% – 55% živorođene djece bilo je rođeno preuranjeno, dok je 75% – 80% živorođene djece bilo normalne porođajne težine za svoju gestacijsku dob. Slični rezultati općenito su zabilježeni za druge imunosupresive, međutim, donošenje zaključaka onemogućeno je zbog ograničenih dokaza.

Takrolimus je u štakora i kunića prouzročio embriofetalnu toksičnost u dozama koje su se pokazale toksične i za majku (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Podaci prikupljeni u ljudi pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se ne mogu isključiti štetni učinci na novorođenče, žene ne smiju dojiti dok uzimaju Tacforius.

Plodnost

Primijećen je negativni utjecaj takrolimusa na plodnost mužjaka štakora u smislu smanjenog broja i motiliteta spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Takrolimus može prouzročiti poremećaje vida i neurološke poremećaje. Ti se učinci pojačavaju ako se takrolimus uzima zajedno s alkoholom.

Nisu provedena ispitivanja učinaka takrolimusa na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava povezanih s imunosupresivnim sredstvima često je teško utvrditi zbog osnovne bolesti i istodobne primjene više lijekova.

Najčešće prijavljene nuspojave izazvane lijekom (javljaju se u > 10% bolesnika) uključuju tremor, oštećenje bubrega, hiperglikemička stanja, šećernu bolest, hiperkalijemiju, infekcije, hipertenziju i nesanicu.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar pojedine skupine po učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Bolesnici koji primaju takrolimus često su pod povećanim rizikom od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih i protozoalnih), što je dobro poznata nuspojava jakih imunosupresivnih lijekova. Tijek postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu nastati kako generalizirane, tako i lokalizirane infekcije. U bolesnika koji su se liječili imunosupresivima, uključujući takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem, zabilježeni su slučajevi infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju pod povećanim su rizikom od razvoja zloćudnih bolesti. Zabilježena je povezanost između liječenja takrolimusom i dobroćudnih i zloćudnih novotvorina, uključujući limfoproliferativne poremećaje povezane s EBV-om, kožne zloćudne promjene i Kaposijev sarkom.

Poremećaj krvi i limfnog sustava

često:	anemija, trombocitopenija, leukopenija, poremećen nalaz crvene krvne slike, leukocitoza
manje često:	koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, poremećen nalaz koagulacije i krvarenja, trombotska mikroangiopatija
rijetko:	trombotska trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, agranulocitoza, hemolitička anemija, febrilna neutropenija

Poremećaji imunološkog sustava

Primijećene su alergijske i anafilaktoidne reakcije u bolesnika koji primaju takrolimus (vidjeti dio 4.4).

Endokrini poremećaji
rijetko: hirzutizam

Poremećaji metabolizma i prehrane
vrlo često: šećerna bolest, hiperglikemijska stanja, hiperkalijemija
često: metabolička acidoza, drugi poremećaji elektrolita, hiponatremija, opterećenje tekućinom, hiperuricemija, hipomagnezemija, hipokalijemija, hipokalcemija, smanjen apetit, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija
manje često: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihijatrijski poremećaji
vrlo često: nesanica
često: smetenost i dezorijentacija, depresija, anksiozni simptomi, halucinacije, duševni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji i smetnje raspoloženja, noćne more
manje često: psihotički poremećaj

Poremećaji živčanog sustava
vrlo često: glavobolja, tremor
često: epizode poremećaja živčanog sustava, poremećaji svijesti, periferne neuropatije, omaglica, parestezije i dizestezije, narušena sposobnost pisanja
manje često: encefalopatija, krvarenja u središnji živčani sustav i cerebrovaskularni incidenti, koma, poremećaji govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija
rijetko: hipertonija
vrlo rijetko: mijastenija
nepoznato: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poremećaji oka
često: poremećaji oka, zamagljen vid, fotofobija
manje često: katarakta
rijetko: sljepoća
nepoznato: optička neuropatija

Poremećaji uha i labirinta
često: tinitus
manje često: hipoakuzija
rijetko: senzorna gluhoća
vrlo rijetko: oštećen sluh

Srčani poremećaji
često: koronarna ishemija, tahikardija
manje često: zatajenje srca, ventrikularne aritmije i srčani arest, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije
rijetko: perikardijalni izljev
vrlo rijetko: *Torsades de pointes*

Krvožilni poremećaji
vrlo često: hipertenzija
često: tromboembolički i ishemijski događaji, hipotenzivni vaskularni poremećaji, krvarenje, periferni vaskularni poremećaji
manje često: duboka venska tromboza udova, šok, infarkt

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

često:	poremećaji plućnog parenhima, dispneja, pleuralni izljev, kašalj, faringitis, nazalna kongestija i upale
manje često:	respiratorno zatajenje, poremećaji dišnih puteva, astma
rijetko:	akutni respiratorni distres sindrom

Poremećaji probavnog sustava

vrlo često:	proljev, mučnina
često:	gastrointestinalni znakovi i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni bolovi i bolovi u trbuhu, upalna stanja probavnog sustava, krvarenje u probavni sustav, ulceracije i perforacije probavnog sustava, ascites, stomatitis i ulceracije, konstipacija, dispeptički znakovi i simptomi, flatulencija, nadutost i distenzija, meka stolica
manje često:	akutni i kronični pankreatitis, paralitički ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, poremećeno pražnjenje želuca
rijetko:	pseudocista gušterače, subileus

Poremećaji jetre i žuči

često:	poremećaji žučnih puteva, hepatocelularno oštećenje i hepatitis, kolestaza i žutica
rijetko:	venookluzivna bolest jetre, tromboza hepatičke arterije
vrlo rijetko:	zatajenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

često:	osip, pruritus, alopecije, akne, pojačano znojenje
manje često:	dermatitis, fotosenzitivnost
rijetko:	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
vrlo rijetko:	Stevens Johnsonov sindrom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

često:	artralgija, križobolja, spazam mišića, bol u ekstremitetima
manje često:	poremećaji zglobova
rijetko:	smanjena pokretljivost

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

vrlo često:	oštećenje funkcije bubrega
često:	zatajivanje bubrega, akutno zatajenje bubrega, toksična nefropatija, renalna tubularna nekroza, poremećaji mokrenja, oligurija, simptomi mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi
manje često:	hemolitičko uremijski sindrom, anurija
vrlo rijetko:	nefropatija, hemoragijski cistitis

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

manje često:	dismenoreja i uterino krvarenje

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

često:	febrilni poremećaji, bol i neugoda, astenička stanja, edem, poremećna percepcija tjelesne temperature,
manje često:	bolest nalik gripi, osjećaj nervoze, osjećaj bolesti, multiorgansko zatajenje, osjećaj pritiska u prsištu, nepodnošenje temperature
rijetko:	pad, ulkus, stezanje u prsištu, žeđ
vrlo rijetko:	povećanje masnog tkiva

Pretrage

vrlo često:	poremećeni nalazi testova jetrene funkcije
često:	povišena alkalna fosfataza u krvi, povećanje tjelesne težine
manje često:	povišena razina amilaze, poremećen nalaz EKG-a, poremećena srčana frekvencija i puls, smanjenje tjelesne težine, povišena laktat dehidrogenaza u krvi
vrlo rijetko:	poremećen ehokardiografski nalaz, elektrokardiogram produženog QT-a

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije
često: primarna disfunkcija presatka

Primijećene su medikacijske pogreške, uključujući nepažljivu, nenamjernu ili nenadziranu međusobnu zamjenu formulacije takrolimusa s trenutnim i formulacije s produljenim oslobađanjem. Zabilježeni su slučajevi odbacivanja presatka koji su bili povezani s takvim pogreškama (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Opis odabranih nuspojava

U nekoliko je objavljenih prikaza slučajeva opisana bol u ekstremitetima kao dio sindroma boli inducirane inhibitorima kalcineurina (engl. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Obično se manifestira kao obostrana i simetrična, teška, uzlazna bol u donjim ekstremitetima, a može biti povezana s koncentracijama takrolimusa većima od terapijskih. Sindrom može odgovoriti na smanjenje doze takrolimusa. U nekim je slučajevima bio potreban prelazak na drugu imunosupresivnu terapiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem je ograničeno. Prijavljeno je nekoliko slučajeva slučajnog predoziranja takrolimusom; simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju, povišenje dušika iz ureje u krvi (BUN) te kreatinina i alanin aminotransferaze u serumu.
Ne postoji specifični antidot za terapiju takrolimusom. U slučaju predoziranja, potrebno je uvesti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.
Pretpostavlja se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom zbog visoke molekularne težine, slabe topljivosti u vodi i opsežnog vezanja za eritrocite i proteine plazme. U izoliranim slučajevima bolesnika s vrlo visokim razinama u plazmi pokazalo se da hemofiltracija ili dijafiltracija učinkovito smanjuju toksične koncentracije. U slučaju intoksikacije oralnim putem, ispiranje želuca i/ili primjena adsorbensa (poput aktivnog ugljena) mogu biti od pomoći ako se primijene ubrzo nakon uzimanja takrolimusa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, ATK oznaka: L04AD02

Mehanizam djelovanja

Čini se da su učinci takrolimusa na molekularnoj razini posredovani njegovim vezanjem za protein citosola (FKBP12), koji je odgovoran za nakupljanje spoja u stanicama. Kompleks FKBP12 i takrolimusa specifično se i kompetitivno veže za kalcineurin i inhibira ga, što dovodi do inhibicije signalnih puteva T-stanica ovisne o kalciju i sprječava prepisivanje diskretne skupine gena za citokine.

Takrolimus je visokopotentan imunosupresivni lijek, čije je djelovanje dokazano u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Konkretno, takrolimus inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita, koji su najvećim dijelom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus potiskuje aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o

pomoćničkim T-stanicama, kao i stvaranje limfokina (poput interleukina-2, -3 i γ-interferona) i ekspresiju receptora interleukina-2.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s takrolimusom u kapsulama s produljenim oslobađanjem koji se primjenjuje jedanput na dan

Presađivanje jetre

Djelotvornost i sigurnost primjene takrolimusa u kapsulama s produljenim oslobađanjem i takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem, oba u kombinaciji s kortikosteroidima, uspoređivala se u 471 *de novo* primatelja presatka jetre. Stopa akutne reakcije odbacivanja potvrđene biopsijom u prva 24 tjedna nakon presađivanja iznosila je 32,6% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem (N=237) i 29,3% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem (N=234). Razlika između liječenja (takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem – takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem) bila je 3,3% (95% raspon pouzdanosti [-5,7%, 12,3%]). Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika bila je 89,2% za takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem i 90,8% za takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem; u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem umrlo je 25 bolesnika (14 žena, 11 muškaraca), dok je u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem umrlo 24 bolesnika (5 žena, 19 muškaraca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 85,3% za takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem i 85,6% za takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem.

Presađivanje bubrega

Djelotvornost i sigurnost primjene takrolimusa u kapsulama s produljenim oslobađanjem i takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem, oba u kombinaciji s mikofenolat mofetilom (MMF) i kortikosteroidima, uspoređivala se u 667 *de novo* primatelja presatka bubrega. Stopa akutne reakcije odbacivanja potvrđena biopsijom u prva 24 tjedna nakon presađivanja iznosila je 18,6% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem (N=331) i 14,9% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem (N=336). Razlika između liječenja (takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem - takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem) iznosila je 3,8% (95% raspon pouzdanosti [-2,1%, 9,6%]). Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika iznosila je 96,9% za skupinu koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem i 97,5% za skupinu koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem; u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem, 10 je bolesnika umrlo (3 žene, 7 muškaraca), dok je u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem umrlo 8 bolesnika (3 žene, 5 muškaraca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 91,5% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem i 92,8% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem.

Djelotvornost i sigurnost primjene takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem, ciklosporina i takrolimusa u kapsulama s produljenim oslobađanjem, svih u kombinaciji s indukcijom baziliksimab protutijelima, MMF-om i kortikosteroidima, uspoređivala se u 638 *de novo* primatelja presatka bubrega. Incidencija neuspješne djelotvornosti nakon 12 mjeseci (definirane kao smrt, gubitak presatka, biopsijom potvrđeno akutno odbacivanje ili bolesnici odustali/isključeni tijekom praćenja) iznosila je 14,0% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem (N=214), 15,1% u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem (N=212) i 17,0% u skupini koja je primala ciklosporin (N=212). Razlika između liječenja iznosila je -3,0% (takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem - ciklosporin) (95,2% raspon pouzdanosti [-9,9%, 4,0%]) za skupinu koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem u usporedbi sa skupinom na ciklosporinu i -1,9% (takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem - ciklosporin) (95,2% raspon pouzdanosti [-8,9%, 5,2%]) za skupinu koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem u usporedbi sa skupinom na ciklosporinu. Dvanaestomjesečna stopa preživljenja bolesnika iznosila je 98,6% za takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem, 95,7% za takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem i 97,6% za ciklosporin; u skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem umrlo je 3 bolesnika (svi muškarci), u

skupini koja je primala takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem umrlo je 10 bolesnika (3 žene, 7 muškaraca) i u skupini koja je primala ciklosporin umrlo je 6 bolesnika (3 žene, 3 muškarca). Dvanaestomjesečno preživljenje presatka iznosilo je 96,7% za takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem, 92,9% za takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem i 95,7% za ciklosporin.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem bid u primarnom presađivanju organa

Peroralno primijenjen takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem ispitivao se u prospektivnim ispitivanjima kao primarni imunosupresiv u oko 175 bolesnika s presatkom pluća, 475 bolesnika s presatkom gušterače i 630 bolesnika s presatkom crijeva. Čini se da je općenito profil sigurnosti peroralno primijenjenog takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem u tim objavljenim ispitivanjima bio sličan onome navedenom u velikim ispitivanjima, u kojima se takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem koristio kao primarna terapija nakon presađivanja jetre, bubrega i srca. U sljedećim su poglavljima prikazani sažeti rezultati najvećih ispitivanja o djelotvornosti za svaku pojedinu indikaciju.

Presađivanje pluća

Privremena analiza podataka iz nedavnog multicentričnog ispitivanja oralno primijenjenog takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem uključila je 110 bolesnika koji su bili randomizirani 1:1 u skupinu koja prima takrolimus ili u skupinu koja prima ciklosporin. Takrolimus se počeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, a oralni takrolimus primjenjivao se u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. Zabilježena je niža incidencija akutnih epizoda odbacivanja u bolesnika liječenih takrolimusom nasuprot onih liječenih ciklosporinom (11,5% nasuprot 22,6%) i niža incidencija kroničnog odbacivanja, sindroma bronhiolitis obliteransa (2,86% nasuprot 8,57%) tijekom prve godine nakon presađivanja. Jednogodišnja stopa preživljenja bolesnika iznosila je 80,8% u skupini koja je primala takrolimus i 83% u skupini koja je primala ciklosporin.

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika koji su primali takrolimus nasuprot 67 bolesnika koji su primali ciklosporin. Takrolimus se počeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,025 mg/kg na dan, a oralni takrolimus se primjenjivao u dozi od 0,15 mg/kg na dan uz naknadne prilagodbe doze do najnižih ciljnih vrijednosti od 10 do 20 ng/ml. Jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 83% u skupini na takrolimusu i 71% u skupini na ciklosporinu, dok su dvogodišnje stope preživljenja iznosile 76% za takrolimus i 66% za ciklosporin. Akutnih epizoda odbacivanja na 100 bolesnika-dana bilo je numerički manje u skupini na takrolimusu (0,85 epizoda) nego u skupini na ciklosporinu (1,09 epizoda). Bronhiolitis obliterans razvio se u 21,7% bolesnika u skupini koja je primala takrolimus i u 38,0% bolesnika u skupini koja je primala ciklosporin ($p = 0,025$). Značajno više bolesnika liječenih ciklosporinom ($n = 13$) moralo je zamijeniti terapiju i prebaciti se na takrolimus, nego što se bolesnika liječenih takrolimusom moralo prebaciti na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

U dodatnom ispitivanju u dva centra, 26 je bolesnika bilo randomizirano u skupinu koja je primala takrolimus i 24 u skupinu koja je primala ciklosporin. Takrolimus se započeo davati u obliku kontinuirane intravenske infuzije u dozi od 0,05 mg/kg na dan, a oralni takrolimus primjenjivao se u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg na dan uz naknadno prilagođivanje doze najnižim ciljnim razinama od 12 do 15 ng/ml. Jednogodišnja stopa preživljenja bila je 73,1% u skupini koja je primala takrolimus i 79,2% u skupini koja je primala ciklosporin. Izostanak akutnog odbacivanja bio je viši u skupini na takrolimusu nakon 6 mjeseci (57,7% nasuprot 45,8%) i jedne godine nakon presađivanja pluća (50% nasuprot 33,3%).
Ta su tri ispitivanja pokazala slične stope preživljenja. Incidencije akutnog odbacivanja bile su numerički niže za takrolimus u sva tri ispitivanja, a u jednom se od ispitivanja zabilježila značajno niža incidencija sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa uz takrolimus.

Presađivanje gušterače

Multicentrično ispitivanje oralno primijenjenog takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem uključilo je 205 bolesnika kojima su bili istodobno presađeni gušterača i bubreg. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus (n = 103) ili u skupinu koja je primala ciklosporin (n = 102). Prema protokolu je početna oralna doza takrolimusa iznosila 0,2 mg/kg/dan uz naknadno prilagođivanje doze ciljnoj najnižoj vrijednosti od 8 do 15 ng/ml do 5. dana i 5 do 10 ng/ml nakon 6 mjeseci. Preživljenje presatka gušterače nakon jedne godine bilo je značajno bolje uz takrolimus: 91,3% nasuprot 74,5% uz ciklosporin ($p < 0,0005$). Preživljenje presatka bubrega je bilo slično u obje skupine. U ukupno 34 bolesnika liječenje ciklosporinom zamijenjeno je takrolimusom, dok je samo 6 bolesnika na takrolimusu trebalo zamjensko liječenje.

Presađivanje crijeva

Objavljena klinička iskustva iz jednog centra s primjenom oralnog takrolimusa u kapsulama s trenutnim oslobađanjem kao primarne terapije nakon presađivanja crijeva pokazala su da je aktuarska stopa preživljenja u 155 bolesnika (65 samo s presatkom crijeva, 75 s presatkom jetre i crijeva te 25 s presatcima više visceralnih organa) koji su primali takrolimus i prednizon bila 75% nakon jedne godine, 54% nakon 5 godina i 42% nakon 10 godina. U prvim godinama liječenja, početna oralna doza takrolimusa iznosila je 0,3 mg/kg na dan. S povećanjem iskustva tijekom 11 godina poboljšavali su se i rezultati liječenja. Smatra se da su razne inovacije, poput tehnika za rano otkrivanje infekcija Epstein-Barrovim virusom (EBV) i citomegalovirusom (CMV), povećanje koštane srži, dodatna primjena antagonista interleukina-2 daklizumaba, niže početne doze takrolimusa s najnižim ciljnim razinama od 10 do 15 ng/ml i od nedavno zračenje alografta pridonijele s vremenom sve boljim rezultatima liječenja u ovoj indikaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pokazalo se da se takrolimus u ljudi apsorbira kroz cijeli gastrointestinalni trakt. Raspoloživi takrolimus se općenito brzo apsorbira. Tacforius je formulacija takrolimusa s produljenim oslobađanjem što rezultira produljenim apsorpcijskim profilom nakon peroralne primjene uz srednje vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) od otprilike 2 sata (t_{max}).

Apsorpcija varira i prosječna oralna biološka raspoloživost takrolimusa (ispitana s formulacijom kapsula s trenutnim oslobađanjem) kreće se u rasponu od 20% do 25% (individualni raspon u odraslih bolesnika 6%-43%). Oralna biološka raspoloživost takrolimusa u kapsulama s produljenim oslobađanjem bila je smanjena kad se primjenjivao nakon obroka. I brzina i opseg apsorpcije bile su smanjene kad se takrolimus u kapsulama s produljenim oslobađanjem primjenjivao uz obrok. Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa pa se stoga liječenje može započeti peroralnom primjenom Tacforiusa.

Pri stanju dinamičke ravnoteže koncentracije takrolimusa u kapsulama s produljenim oslobađanjem postoji jaka korelacija između AUC i najnižih koncentracija takrolimusa u punoj krvi.
Stoga praćenje najnižih koncentracija u punoj krvi omogućuje dobru procjenu sistemske izloženosti.

Distribucija

U ljudi se dostupnost takrolimusa nakon intravenske primjene može opisati kao bifazična.
Takrolimus se u sistemskom krvotoku u velikoj mjeri veže za eritrocite, zbog čega omjer raspodjele koncentracije u punoj krvi i plazmi iznosi otprilike 20:1. U plazmi je takrolimus uglavnom vezan (> 98,8%) za proteine plazme, uglavnom za serumski albumin i α-1-kiseli glikoprotein.
Takrolimus se opsežno raspodjeljuje u tijelu. Volumen distribucije pri stanju dinamičke ravnoteže određen na temelju koncentracija u plazmi iznosi oko 1300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podaci iz pune krvi prosječno su bili 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se najvećim dijelom metabolizira u jetri, primarno putem citokroma P450-3A4 (CYP3A4) i citokroma P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus se znatno metabolizira i u stijenci crijeva. Utvrđeno je nekoliko metabolita, no samo je jedan od njih pokazao *in vitro* da ima imunosupresivno djelovanje slično takrolimusu. Ostali metaboliti imaju slabo imunosupresivno djelovanje ili ga uopće nemaju. U sistemskom je krvotoku samo jedan od nedjelatnih metabolita prisutan u niskim koncentracijama. Iz toga se zaključuje da metaboliti ne pridonose farmakološkoj aktivnosti takrolimusa.

Eliminacija

Takrolimus je tvar s niskim klirensom. U zdravih je ispitanika prosječni klirens takrolimusa iz cijelog tijela, procijenjen na temelju koncentracija u punoj krvi, iznosio 2,25 l/sat, dok je u odraslih primatelja presatka jetre iznosio 4,1 l/sat, u primatelja presatka bubrega 6,7 l/sat, a u primatelja presatka srca 3,9 l/sat. Smatra se da su čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, zbog čega je udio slobodnog takrolimusa veći, ili pojačanog metabolizma zbog kortikosteroida odgovorni za višu stopu klirensa primijećenu nakon presađivanja organa.

Takrolimus ima dug i varijabilan poluvijek. U zdravih je ispitanika prosječni poluvijek u punoj krvi otprilike 43 sata.

Nakon intravenske i peroralne primjene takrolimusa označenog izotopom ^{14}C, većina je radioaktivnosti bila eliminirana stolicom. Oko 2% radioaktivnosti izlučilo se mokraćom. Manje od 1% neizmijenjenog takrolimusa pronađeno je u mokraći i stolici, što ukazuje na to da se takrolimus gotovo potpuno metabolizira prije izlučivanja i da je žuč glavni put izlučivanja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti koja su provedena u štakora i babuna, primarno su bili zahvaćeni bubrezi i gušterača. U štakora je takrolimus prouzročio toksične učinke u živčanom sustavu i očima. Reverzibilni kardiotoksični učinci bili su primijećeni u kunića nakon intravenske primjene takrolimusa.
Kada se takrolimus primjenjuje intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija pri dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih životinjskih vrsta je uočeno QTc produljenje. Vršna koncentracija u krvi postignuta s ovim dozama je bila viša od 150 ng/ml što je više nego 6 puta veće od srednjih vršnih koncentracija koje su uočene s takrolimusom u kapsulama s produljenim oslobađanjem u kliničkoj transplantaciji.
Embriofetalna toksičnost bila je primijećena u štakora i kunića, no samo pri dozama koje su prouzročile značajnu toksičnost u skotnih ženki. U ženki štakora je pri toksičnim dozama bila narušena reproduktivna funkcija, uključujući okot, dok je mladunčad pokazala smanjenu porođajnu težinu, preživljavanje i rast.
Negativni učinak takrolimusa na mušku plodnost u obliku smanjenja broja spermija i pokretljivosti primijećen je u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

etilceluloza
hipromeloza 2910
laktoza hidrat
magnezijev stearat.

Ovojnica kapsule

Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)
bojilo ponceau 4R
želatina

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus nije kompatibilan s PVC-om (polivinilkloridom). Cijevi, štrcaljke i ostali pribor koji se koristi u pripremi suspenzije sadržaja kapsule Tacforiusa ne smije sadržavati PVC.

6.3 Rok valjanosti

Tacforius 0,5 mg / 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

2 godine

Tacforius 3 mg / 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

30 mjeseci

Nakon otvaranja aluminijskog omota: 1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PVDC aluminijski blister ili perforirani blister s jediničnim dozama u aluminijskoj vrećici sa sredstvom za sušenje; 10 kapsula po blisteru.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30×1, 50×1 i 100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

Veličine pakiranja: 30, 50, 60 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima ili 30×1, 50×1, 60×1 i 100×1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Na temelju imunosupresivnih učinaka takrolimusa, treba izbjegavati udisanje ili izravni kontakt s kožom ili sluznicom praška sadržanog u kapsulama. Ako dođe do takvog kontakta, oprati kožu i isprati zahvaćeno oko ili oči.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. prosinca 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 5. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

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

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

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
Španjolska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tacforius 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 0,5 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 0,5 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
60x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tacforius 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 1 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 1 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tacforius 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 3 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 3 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i bojilo ponceau 4R. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
30x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
50x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem
100x1 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tacforius 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 5 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Tacforius 5 mg kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti sve kapsule unutar 1 godine nakon otvaranja aluminijskog omota i prije isteka roka valjanosti.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Jedanput na dan.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tacforius 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
takrolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tacforius i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tacforius
3. Kako uzimati Tacforius
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tacforius
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tacforius i za što se koristi

Tacforius sadrži djelatnu tvar takrolimus. Tacforius je imunosupresivni lijek. Nakon presađivanja organa (jetre, bubrega), Vaš imunološki sustav pokušat će odbaciti novi organ. Tacforius se primjenjuje za obuzdavanje imunološkog odgovora tijela, čime mu se omogućuje da prihvati presađeni organ.

Tacforius možete primiti i kad već imate reakciju odbacivanja presatka jetre, bubrega, srca ili nekog drugog organa, kada se terapijom koju ste prethodno uzimali nije mogao obuzdati imunološki odgovor nakon presađivanja.

Tacforius se primjenjuje u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tacforius

Nemojte uzimati Tacforius
- ako ste alergični na takrolimus ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na sirolimus ili neki makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Upozorenja i mjere opreza
Takrolimus u kapsulama s trenutnim oslobađanjem (npr. Tacni) i Tacforius kapsule s produljenim oslobađanjem sadrže djelatnu tvar takrolimus. Međutim, Tacforius kapsule s produljenim oslobađanjem uzimaju se jedanput na dan, dok se kapsule s trenutnim oslobađanjem uzimaju dvaput na dan. Razlog tome je taj što kapsule Tacforiusa omogućuju produljeno oslobađanje takrolimusa

(sporije oslobađanje tijekom duljeg razdoblja). Tacforius kapsule s produljenim oslobađanjem ne mogu se zamijeniti takrolimusom u kapsulama s trenutnim oslobađanjem i obrnuto.

Obavijestite liječnika ako se sljedeći slučajevi odnose na Vas:
- ako uzimate neke od lijekova navedene niže u dijelu „Drugi lijekovi i Tacforius".
- ako imate ili ste imali problema s jetrom.
- ako imate proljev koji traje dulje od jednog dana.
- ako osjećate jaku bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje.
- ako imate promjenu električne aktivnosti srca zvane „produljenje QT-a"
- ako imate ili ste imali oštećenje najmanjih krvih žila, znane kao mikroangiopatija/trombotska trombocitopenična purpura/hemolitičko-uremijski sindrom. Recite svom liječniku ukoliko razvijete vrućicu, modrice ispod kože (koje mogu izgledati kao crvene točke), neobjašnjivi umor, zbunjenost, žutilo kože ili očiju, smanjeni volumen urina, gubitak vida ili napadaje (pogledajte dio 4.) Rizik razvoja ovih simptoma se povećava kada se istovremeno uzima takrolimus i sirolimus.

Izbjegavajte uzimanje bilo kakvih biljnih preparata, npr. gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili bilo kojeg drugog biljnog ljekovitog pripravka jer to može utjecati na učinkovitost i veličinu doze Tacforiusa koju trebate primiti. Ako imate nedoumica, obratite se svom liječniku prije uzimanja bilo kakvih biljnih ljekovitih pripravaka ili preparata.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu Tacforiusa.

Morate se redovito javljati liječniku. Liječnik će Vam s vremena na vrijeme napraviti pretrage krvi, mokraće, srca i očiju, kako bi odredio pravu dozu Tacforiusa.

Za vrijeme liječenja Tacforiusom potrebno je ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastim) zrakama. Razlog tome je taj što imunosupresivi povećavaju rizik od raka kože. Nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i koristite sredstva za sunčanje sa visokim faktorom zaštite.

Mjera opreza prilikom rukovanja:
Trebate izbjegavati izravni kontakt s bilo kojim dijelom tijela poput kože ili očiju, ili udisanje praška sadržanog u kapsulama. Ako dođe do takvog kontakta, operite kožu i oči.

Djeca i adolescenti
Ne preporučuje se primjena Tacforiusa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tacforius
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se uzimanje Tacforiusa zajedno s ciklosporinom (drugi lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja).

Ako se idete liječniku koji nije Vaš liječnik specijalist iz područja transplantacijske medicine, obavijestite ga da uzimate takrolimus. Vaš će se liječnik možda trebati konzultirati s Vašim

lijčnikom specijalistom transplantacijske medicine kako bi utvrdio smijete li uzimati drugi lijek koji bi mogao povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi.

Razina Tacforiusa u krvi može se promijeniti zbog utjecaja drugih lijekova koje uzimate, kao što se i razine drugih lijekova u krvi mogu promijeniti zbog utjecaja Tacforiusa pa će možda biti potrebno prekinuti, povisiti ili sniziti dozu Tacforiusa.

Neki bolesnici imali su povećanje razina takrolimusa u krvi dok su uzimali druge lijekove. To bi moglo izazvati ozbiljne nuspojave, kao što su problemi s bubrezima, problemi živčanog sustava i smetnje u srčanom ritmu (pogledajte dio 4).
Učinak na razine lijeka Tactorius u krvi može se pojaviti vrlo brzo nakon početka primjene drugog lijeka, stoga će možda biti potrebno učestalo kontinuirano praćenje razina lijeka Tactorius u Vašoj krvi unutar prvih nekoliko dana od početka primjene drugog lijeka i učestalo tijekom trajanja liječenja drugim lijekom. Neki drugi lijekovi mogu prouzročiti smanjenje razina takrolimusa u krvi, što bi moglo povećati rizik od odbacivanja presađenog organa. Obavezno obavijestite liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali sljedeće lijekove:

- lijekove protiv gljivica i antibiotike, osobito takozvane makrolidne antibiotike, koji se koriste za liječenje infekcija, npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, josamicin, azitromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid i flukloksacilin
- letermovir, koji se koristi za sprječavanje bolesti uzrokovane citomegalovirusom (CMV)
- inhibitore proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), pojačivač učinka drugih lijekova kobicistat i tablete koje sadrže kombinaciju lijekova ili nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze HIV-a (efavirenz, etravirin, nevirapin), koji se primjenjuju za liječenje infekcije HIV-om
- inhibitore proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom ili bez njega, elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir), za liječenje hepatitisa C
- nilotinib i imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ili mitotan (koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka)
- mikofenolatnu kiselinu, koja se koristi za potiskivanje imunološkog sustava radi sprječavanja odbacivanja presađenog organa
- lijekove protiv čira želuca i refluksa želučane kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin)
- antiemetike, koji se primjenjuju protiv mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ili antacid magnezij-aluminij-hidroksid, koji se primjenjuju za liječenje žgaravice
- kontracepcijske pilule ili druge hormonalne lijekove koji sadrže etinilestradiol, hormonalne lijekove koji sadrže danazol
- lijekove za liječenje povišenog arterijskog tlaka ili srčanih problema (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil)
- antiaritmike (amiodaron) koji se primjenjuju za kontrolu aritmija (neujednačeni otkucaji srca)
- lijekove poznate pod nazivom “statini”, koji se primjenjuju za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital, za liječenje epilepsije
- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja)
- metamizol, koji se koristi za liječenje boli i vrućice
- kortikosteroide prednizolon i metilprednizolon, koji pripadaju klasi kortikosteroida koji se primjenjuju za liječenje upala ili potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava (npr. u odbacivanju presatka)
- nefazodon, koji se primjenjuje za liječenje depresije
- biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*.

Obavijestite svog liječnika ako primate lijekove za liječenje hepatitisa C. Lijek za liječenje hepatitisa C može izmijeniti funkciju Vaše jetre i utjecati na razine takrolimusa u krvi. Razine takrolimusa u krvi mogu se smanjiti ili povećati ovisno o lijekovima koji su propisani za hepatitis C. Vaš će liječnik

možda trebati pomno pratiti razine takrolimusa u krvi i napraviti potrebne prilagodbe u dozi Tacforiusa nakon što započnete liječenje za hepatitis C.

Obavijestite liječnika ako uzimate ili morate uzeti ibuprofen (koji se primjenjuje za liječenje vrućice, upale ili bola), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ili aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina), amfotericin B (koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija) ili antivirusne lijekove (koji se primjenjuju za liječenje virusnih infekcija npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Ako se uzmu zajedno s Tacforiusom, ti lijekovi mogu pogoršati probleme s bubrezima ili živčanim sustavom.

Recite svom liječniku ukoliko uzimate sirolimus ili everolimus. Kada se takrolimus primjenjuje zajedno sa sirolimusom ili everolimusom, rizik od razvoja trombotske mikroangiopatije, trombotske trombocitopenične purpure, i hemolitičko-uremijskog sindroma, se može povećati (pogledajte dio 4.).

Također obavezno obavijestite liječnika ako, za vrijeme liječenja Tacforiusom, uzimate nadomjeske kalija ili određene diuretike koji se primjenjuju u liječenju zatajivanja srca, povišenog arterijskog tlaka i bubrežnih bolesti (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton); ili antibiotike trimetoprim ili kotrimoksazol koji mogu povisiti razinu kalija u Vašoj krvi, nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen) koji se koriste protiv vrućice, upale i bolova; antikoagulanse (za razrjeđivanje krvi) ili oralne lijekove za liječenje šećerne bolesti.

Ako se morate cijepiti, prethodno obavijestite o tome svog liječnika.

Tacforius s hranom i pićem
Izbjegavajte grejpfrut (i sok od grejpfruta) dok uzimate Tacforius, jer može utjecati na razinu lijeka u krvi.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
Jedno ispitivanje ocjenjivalo je ishode trudnoća u žena koje su primale takrolimus i onih koje su primale druge imunosupresive. Iako dokazi iz ovog ispitivanja nisu bili dovoljni za donošenje zaključaka, veće stope spontanih pobačaja zabilježene su među primateljicama presatka jetre i bubrega liječenih takrolimusom, a kod primateljica presatka bubrega zabilježene su veće stope dugotrajne hipertenzije povezane s gubitkom proteina u urinu koja se razvija tijekom trudnoće ili razdoblju nakon poroda (stanje pod nazivom preeklampsija). Ovo ispitivanje nije pokazalo povećan rizik od velikih urođenih mana povezanih s uzimanjem takrolimusa.
Takrolimus se izlučuje u majčino mlijeko, stoga ne smijete dojiti za vrijeme uzimanja Tacforiusa.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako nakon uzimanja Tacforiusa imate omaglicu, osjećate pospanost ili Vam je zamućen vid, nemojte voziti, koristiti alate ili upravljati strojevima. Takvi se učinci češće javljaju ako se Tacforius uzima s alkoholom.

Tacforius sadrži laktozu
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Tacforius 5 mg kapsule sadrže bojilo ponceau 4R
Može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Tacforius

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.
Ovaj lijek Vam treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju transplantiranih bolesnika.

Pazite da Vam svaki put kad podižete lijek na recept daju istu vrstu lijeka s takrolimusom, osim ako Vaš liječnik specijalist iz područja transplantacijske medicine nije odlučio da morate promijeniti oblik takrolimusa koji uzimate. Ovaj se lijek treba uzeti jedanput na dan. Ako lijek nema uobičajeni izgled ili su upute o doziranju drugačije, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku kako biste provjerili jeste li dobili ispravan lijek.

Početnu dozu za sprječavanje odbacivanja presađenog organa odredit će liječnik tako što će je izračunati prema Vašoj tjelesnoj težini. Početne dnevne doze neposredno nakon presađivanja općenito se kreću u rasponu od

0,10 – 0,30 mg po kg tjelesne težine na dan

ovisno o tome koji je organ presađen. Navedene iste doze se mogu primijeniti za liječenje odbacivanja presađenog organa.

Doza koju ćete uzimati ovisit će o Vašem općem stanju i drugom imunosupresivnom lijeku koji uzimate.

U početku liječenja Tacforiusom, liječnik će Vam često raditi krvne pretrage kako bi odredio ispravnu dozu. Nakon toga, liječnik će Vam morati redovito raditi krvne pretrage kako bi utvrdio ispravnu dozu

i po potrebi je prilagodio. Liječnik će obično smanjiti dozu Tacforiusa kad Vam se stanje stabilizira. Liječnik će Vam reći koliko točno kapsula da uzimate.

Tacforius ćete morati uzimati svakodnevno, sve dok Vam je potrebna imunosupresija, da bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa. Morate redovito ići na liječnički pregled.

Tacforius se uzima kroz usta svakog jutra jedanput na dan. Uzmite Tacforius na prazan želudac ili 2 do 3 sata nakon obroka. Pričekajte najmanje jedan sat do sljedećeg obroka. Kapsule popijte čim ste ih izvadili iz blistera. Kapsule morate progutati **cijele** uz čašu vode.
Pazite da ne progutate sredstvo za sušenje koje se nalazi u vrećici od folije.

Ako uzmete više Tacforiusa nego što ste trebali
Ako ste slučajno uzeli previše kapsula, odmah se javite liječniku ili otiđite u najbližu službu hitne pomoći.

Ako ste zaboravili uzeti Tacforius
Ako ste ujutro zaboravili uzeti kapsule, uzmite ih čim prije istog dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu sljedećeg jutra.

Ako prestanete uzimati Tacforius
Prestanak liječenja Tacforiusom može povisiti rizik od odbacivanja presađenog organa. Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Tacforius slabi obrambene mehanizme tijela (imunološki sustav), koji neće biti tako učinkovit u obrani od infekcija kao obično. Zbog toga možete postati osjetljiviji na infekcije dok uzimate Tacforius.

Pojedine infekcije mogu biti ozbiljne ili dovesti do smrti, a mogu uključivati infekcije uzrokovane bakterijama, virusima, gljivicama, parazitima ili neke druge infekcije.
Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko primijetite znakove infekcije uključujući:
- vrućicu, kašalj, grlobolju, osjećaj slabosti ili opće loše osjećanje
- gubitak pamćenja, probleme s razmišljanjem, poteškoće s hodanjem ili gubitak vida – to se može dogoditi radi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja može dovesti do smrti (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)

Mogu nastupiti izraziti učinci, uključujući alergijske i anafilaktičke reakcije. Nakon uzimanja Tacforiusa zabilježene su dobroćudne i zloćudne novotvorine.

Odmah obavijestite Vašeg liječnika ukoliko primijetite ili posumnjate na neku od sljedećih nuspojava:

Ozbiljne česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 ljudi):
- puknuće stijenke probavnih organa (gastrointestinalne perforacije): jaka bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje
- nedovoljno funkcioniranje Vašeg presađenog organa
- zamagljen vid

Ozbiljne manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 100 ljudi):
- trombotska mikroangiopatija (oštećenje najmanjih krvnih žila) uključujući hemolitičko-uremijski sindrom, stanje sa sljedećim simptomima: smanjenje ili izostanak stvaranja urina

(akutno zatajenje bubrega), ekstremni umor, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica) i neuobičajene modrice ili krvarenje i znakovi infekcije

Ozbiljne rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 1000 ljudi):
- trombotska trombocitopenična purpura, stanje koje uključuje oštećenje najmanjih krvnih žila i karakterizirano je vrućicom i potkožnim modricama koje se mogu pojaviti kao crvene točkice, sa ili bez neobjašnjivog pretjeranog umora, smetenosti, žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica), sa simptomima akutnog zatajenja bubrega (smanjenje ili izostanak stvaranja urina), gubitak vida i napadaji
- toksična epidermalna nekroliza: (oštećenja) erozije i mjehurići kože ili sluznica, crvena otečena koža koja se ljušti i može zahvatiti velik dio tijela
- sljepoća

Ozbiljne vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 000 ljudi):
- Stevens-Johnsonov sindrom: neobjašnjiva rasprostranjena bol na koži, oticanje lica, ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehura na koži, u ustima, na očima i spolnim organima, koprivnjača, oticanje jezika, crveni ili ljubičasti kožni osip koji se širi, ljuštenje kože
- *Torsades de pointes*: promjene srčane frekvencije koje mogu i ne moraju biti praćene simptomima kao što su bol u prsnom košu (angina), nesvjestica, vrtoglavica ili mučnina, palpitacije (osjećaj lupanja srca) i otežano disanje

Ozbiljne nuspojave – učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne): produljeni proljev, vrućica i grlobolja
- nakon liječenja zabilježeni su dobroćudni i zloćudni tumori kao rezultat imunosupresije, uključujući zloćudne vrste raka kože i rijetku vrstu raka koji može uključivati lezije na koži, poznatog kao Kaposijev sarkom. Simptomi uključuju promjene na koži, kao što su nove promjene boje, lezije ili izrasline ili promjena postojećih.
- zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (vrlo jako smanjenje broja crvenih krvnih stanica), hemolitičke anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog abnormalnog raspadanja praćeno umorom) i febrilne neutropenije (smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije, praćeno vrućicom). Nije poznato koliko često se javljaju ove nuspojave. Simptomi mogu izostati ili ovisno o težini stanja, možete osjetiti: umor, ravnodušnost, abnormalno blijedu boju kože, nedostatak zraka, omaglicu, glavobolju, bol u prsnom košu i hladnoću u šakama i stopalima
- slučajevi agranulocitoze (veliko sniženje broja bijelih krvnih stanica praćeno ranicama u ustima, vrućicom i infekcijom/infekcijama). Simptomi mogu izostati ili ovisno o ozbiljnosti stanja, možete osjetiti iznenadnu vrućicu, zimicu ili grlobolju
- alergijske i anafilaktičke reakcije sa sljedećim simptomima: iznenadni osip koji svrbi (koprivnjača), oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla (koje može izazvati poteškoće s gutanjem ili disanjem) i možete osjetiti nesvjesticu
- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES): glavobolja, smetenost, promjene raspoloženja, napadaji i poremećaji vida. To mogu biti znakovi poremećaja poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), koji je prijavljen u nekih bolesnika liječenih takrolimusom
- optička neuropatija (poremećaj optičkog živca): problemi s vidom kao što je zamućen vid, promjene kolornog vida (raspoznavanja boja), poteškoće s raspoznavanjem detalja ili ograničenost vidnog polja

Nakon primanja lijeka Tacforius mogu se pojaviti i niže navedene nuspojave koje mogu biti ozbiljne:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 u 10 osoba)
- povišen šećer u krvi, šećerna bolest, povišen kalij u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen arterijski tlak

- poremećeni nalazi jetrenih funkcija
- proljev, mučnina
- problemi s bubrezima

Česte (mogu se javiti u do 1 od 10 osoba)
- smanjen broj krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica), povećan broj bijelih krvnih stanica, promjene u broju crvenih krvnih stanica (vidljivo u krvnim pretragama)
- snižen magnezij, fosfati, kalij, kalcij ili natrij u krvi, opterećenje tekućinom, povišena mokraćna kiselina ili lipidi u krvi, smanjen apetit, povišena kiselost krvi, druge promjene u elektrolitima krvi (viđene na krvnim pretragama)
- simptomi tjeskobe, smetenost i dezorijentacija, depresija, promjene raspoloženja, noćne more, halucinacije, psihički poremećaji
- napadaji, poremećaji svijesti, trnci i utrnulost (ponekad bolna) šaka i stopala, omaglica, narušena sposobnost pisanja, poremećaji živčanog sustava
- pojačana osjetljivost na svjetlo, poremećaji oka
- zvonjenje u ušima
- smanjen protok krvi kroz krvne žile srca, ubrzani otkucaji srca
- krvarenje, djelomično ili potpuno začepljenje krvnih žila, snižen krvni tlak
- nedostatak zraka, promjene u plućnom tkivu, nakupljanje tekućine oko pluća, upala grla, kašalj, simptomi nalik gripi
- upale ili ulkusi koji izazivaju bol u trbuhu ili proljev, krvarenje u želucu, upale ili ulkusi u ustima, nakupljanje tekućine u trbuhu, povraćanje, bol u trbuhu, probavne tegobe, zatvor, vjetrovi, nadutost, mekana stolica, problemi sa želucem
- poremećaji žučnih puteva, žuta boja kože zbog problema s jetrom, oštećenje tkiva jetre i upala jetre
- svrbež, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima, leđima i stopalima, grčevi u mišićima
- nedostatna funkcija bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, otežano ili bolno mokrenje
- opća slabost, vrućica, zadržavanje tekućine u tijelu, bol i neugoda, povišenje enzima alkalne fosfataze u krvi, povećanje tjelesne težine, poremećen osjećaj temperature

Manje česte (mogu se javiti u do 1 u 100 osoba)
- promjene u grušanju krvi, smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (vidljivo je u krvnim pretragama)
- dehidracija
- snižene bjelančevine ili šećer u krvi, povišeni fosfati u krvi
- koma, krvarenje u mozgu, moždani udar, paraliza, moždani poremećaji, poremećaji govora i jezika, problemi s pamćenjem
- zamućenost očne leće
- oštećen sluh
- nepravilni otkucaji srca, preskakivanje otkucaja srca, smanjena učinkovitost rada srca, poremećaj srčanog mišića, povećanje srčanog mišića, pojačano udaranje srca, poremećen EKG, poremećena brzina rada srca i pulsa
- krvni ugrušak u veni udova, šok
- poteškoće s disanjem, poremećaji dišnog sustava, astma
- opstrukcija crijeva, povišena razina enzima amilaze u krvi, povrat sadržaja želuca u grlo, usporeno pražnjenje želuca
- upala kože, osjećaj pečenja pri izlaganju suncu
- poremećaji zglobova
- nemogućenost mokrenja, bolne menstruacije i poremećeno menstrualno krvarenje
- zatajivanje nekih organa, bolest slična gripi, pojačana osjetljivost na toplinu i hladnoću, osjećaj pritiska u prsištu, osjećaj nervoze ili bolesti, povišene razine enzima laktat dehidrogenaze u krvi, smanjenje tjelesne težine

Rijetke (mogu se javiti u do 1 u 1000 osoba)
- sitna krvarenja u kožu zbog krvnih ugrušaka
- pojačana ukočenost mišića

- gluhoća
- nakupljanje tekućine oko srca
- akutni nedostatak zraka
- stvaranje ciste u gušterači
- problemi s protokom krvi kroz jetru
- ozbiljna bolest sa stvaranjem mjehura na koži, u ustima, na očima i spolnim organima, pojačana dlakavost
- žeđ, padovi, osjećaj stezanja u prsištu, smanjena pokretljivost, čir

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 u 10 000 osoba)
- mišićna slabost
- poremećen nalaz srca
- zatajenje jetre
- bolno mokrenje i krv u mokraći
- povećanje masnog tkiva

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tacforius

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Sve tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem moraju se potrošiti u roku od 1 godine po otvaranju aluminijskog omota.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tacforius sadrži
- Djelatna tvar je takrolimus.
  Jedna kapsula Tacforiusa 0,5 mg sadrži 0,5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
  Jedna kapsula Tacforiusa 1 mg sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
  Jedna kapsula Tacforiusa 3 mg sadrži 3 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
  Jedna kapsula Tacforiusa 5 mg sadrži 5 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule
hipromeloza 2910, etilceluloza, laktoza, magnezijev stearat.
Ovojnica kapsule
Tacforius 0,5 mg/1 mg/3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem: crveni željezov oksid (E 172), žuti željezov oksid (E 172), titanijev dioksid (E171), želatina

Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem: crveni željezov oksid (E 172), žuti željezov oksid (E 172), titanijev dioksid (E171), crni željezov oksid (E 172), ponceau 4R (E124), želatina
Tinta za označavanje
šelak, propilenglikol, crni željezov oksid (E 172), kalijev hidroksid.

Kako Tacforius izgleda i sadržaj pakiranja
Tacforius 0,5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR" na svijetložutoj kapici kapsule i „0.5 mg" na svijetlonarančastom tijelu kapsule.
Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR" na bijeloj kapici kapsule i „1 mg" na svijetlonarančastom tijelu kapsule.
Tacforius 3 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR" na svijetlonarančastoj kapici kapsule i „3 mg" na svijetlonarančastom tijelu kapsule.
Tacforius 5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Tvrde želatinske kapsule s otisnutom oznakom „TR" na sivkastocrvenoj kapici kapsule i „5 mg" na svijetlonarančastom tijelu kapsule.

Tacforius 0,5 mg/3 mg/5 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnoj vrećici od folije, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50 i 100 tvrdih kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30×x1, 50x×1 i 100x×1 kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Tacforius 1 mg tvrde kapsule s produljenim oslobađanjem
Pakiran je u blistere ili perforirane blistere s jediničnim dozama koji sadrže 10 kapsula u zaštitnoj vrećici od folije, uključujući sredstvo za sušenje. Dostupan je u pakiranjima od 30, 50, 60 i 100 kapsula s produljenim oslobađanjem u blisterima i pakiranjima od 30x1, 50x1, 60x1 i 100x1 kapsula s produljenim oslobađanjem u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Njemačka

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

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

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
Španjolska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел : +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf : +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel : +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

România

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

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

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

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

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.