

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Modigraf 0,2 mg granulater til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 0,2 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver dosepose inneholder 94,7 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulater til mikstur, suspensjon.

Hvite granulater.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne og barn som er mottakere av nyre-, lever- eller hjerteallograft.

Behandling av allograftavstøting ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette preparatet og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling bør kun forskrives/utføres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter. Modigraf er en granulaterformulering av takrolimus, som tas to ganger daglig. Modigraf-behandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr.

Dosering

De anbefalte startdosene som er gitt nedenfor er kun ment å være veiledende. Modigraf administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den postoperative startfasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Modigraf bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av blodkonsentrasjonsmålinger (se nedenfor under "Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon"). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør en endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Grundige og hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen (trough levels) av takrolimus anbefales i de to første ukene etter transplantasjon, for å sikre adekvat eksponering for virkestoffet i perioden like etter transplantasjon. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering av doseringsregimet for Modigraf til "steady state" er oppnådd (se nedenfor under "Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon" og pkt. 5.2).

Modigraf bør ikke byttes ut med depotkapsler (Advagraf) fordi en klinisk relevant forskjell i biotilgjengelighet mellom de to formuleringene ikke kan utelukkes. Generelt sett, overføring mellom vanlige formuleringer av takrolimus og depotformuleringer av takrolimus er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering

av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overføring til annen formulering bør terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Voksne

Peroral behandling med Modigraf bør starte med 0,20–0,30 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,05-0,10 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Barn

En peroral startdose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn, bør administreres fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,075-0,100 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering for voksne og barn i perioden etter transplantasjon

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen immunsuppressiv behandling gitt samtidig og fortsette med takrolimusbasert dobbelterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjon kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Voksne

Peroral behandling med Modigraf bør starte med 0,10–0,20 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte ca. 12 timer etter avsluttet kirurgi.

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,01-0,05 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Barn

En peroral startdose på 0,30 mg/kg/døgn, bør administreres fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,05 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering for voksne og barn i perioden etter transplantasjon

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. I noen tilfeller er det mulig å seponere immunsuppressiv behandling gitt samtidig og fortsette med takrolimus som monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjon kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av hjertetransplantat

Voksne

Modigraf kan brukes med antistoffinduksjon (gjør det mulig å utsette behandlingsstart med takrolimus) eller alternativt, hos klinisk stabile pasienter uten antistoffinduksjon.

Etter antistoffinduksjon bør peroral Modigraf-behandling starte med en dose på 0,075 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte innen fem dager etter avsluttet kirurgi, så snart pasientens kliniske tilstand er stabilisert. Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,01-0,02 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Det er publisert en alternativ strategi der takrolimus ble gitt peroralt i løpet av 12 timer etter transplantasjon. Denne tilnærmingen ble forbeholdt pasienter uten forstyrrelser i organfunksjon (f.eks. forstyrrelse i nyrefunksjon). Hvis dette var tilfelle ble en peroral startdose av takrolimus på 2-4 mg/døgn brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil og kortikosteroider eller i kombinasjon med sirolimus og kortikosteroider.

Barn

Takrolimus har vært brukt med eller uten antistoffinduksjon ved hjertetransplantasjon hos barn. Hos pasienter uten antistoffinduksjon, og hvis takrolimusbehandling startes intravenøst, er anbefalt startdose 0,03–0,05 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning), gitt som en kontinuerlig 24-timers infusjon med formål å oppnå takrolimuskonsentrasjoner i blod på 15–25 nanogram/ml. Pasienten bør overføres til peroral behandling så snart det er klinisk mulig. Den første perorale dosen bør være 0,30 mg/kg/døgn og bør gis 8–12 timer etter avsluttet intravenøs behandling. Etter antistoffinduksjon, og hvis Modigraf-behandling startes peroralt, er anbefalt startdose 0,10–0,30 mg/kg/døgn fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dosejustering for voksne og barn i perioden etter transplantasjon

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjon kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang mellom Prograf og Modigraf takrolimusformuleringer

Hos friske frivillige var systemisk eksponering for takrolimus (AUC) ca. 18 % høyere for Modigraf enn for Prograf kapsler ved administrering av enkelt doser. Ingen sikkerhetsdata er tilgjengelig ved bruk av Modigraf granulat etter en midlertidig overgang fra Prograf eller Advagraf hos kritisk syke pasienter.

Stabile pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Modigraf granulat, og som skal overføres til behandling med Prograf kapsler, bør få total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Dersom lik dosering ikke er mulig, bør total døgndose for Prograf rundes opp til nærmest mulige mengde, med høy dose gitt om morgenen og lav dose om kvelden.

På samme måte ved overgang fra Prograf kapsler til Modigraf granulat bør total døgndose for Modigraf helst være lik total døgndose for Prograf kapsler. Dersom lik dosering ikke er mulig, bør total døgndose for Modigraf rundes ned til nærmest mulige døgndose med doseposser på 0,2 mg og 1 mg. Den totale døgndosen med Modigraf granulat bør administreres som to like doser. Dersom like doser ikke er mulig, bør den høye dosen gis om morgenen og den lave dosen om kvelden. Modigraf doseposser må ikke deles opp.

Eksempel: Total døgndose Prograf kapsler gitt som 1 mg om morgenen og 0,5 mg om kvelden. Deretter gis en total døgndose Modigraf på 1,4 mg fordelt på 0,8 mg om morgen og 0,6 mg om kvelden.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus bør måles før og innen 1 uke etter overgangen. Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med takrolimus bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograftavstøtning

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til håndtering av avstøtningsepisoder. Ved tegn på toksisitet som f.eks. kjente bivirkninger (se pkt. 4.8), kan det være nødvendig å redusere dosen av Modigraf.

Behandling av allograftavstøting etter nyre- eller levertransplantasjon – voksne og barn

Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Modigraf som gis to ganger daglig, bør behandlingen starte med den perorale startdosen som er anbefalt ved primær immunsuppresjon.

Behandling av allograftavstøting etter hjertettransplantasjon – voksne og barn

Hos voksne som går over til Modigraf bør det gis en peroral startdose på 0,15 mg/kg/døgn fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Hos barn som går over til takrolimus bør det gis en peroral startdose på 0,20-0,30 mg/kg/døgn fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Behandling av allograftavstøting etter transplantasjon av andre allograft

Doseanbefalinger for lunge-, pankreas- eller tarmtransplantasjoner er basert på begrensede data fra prospektive studier med Prograf. Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral startdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral startdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral startdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av monitorering av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelige for å måle takrolimuskonsentrasjoner i blod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas i betraktning. I klinisk praksis monitoreres nå blodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{12}) og systemisk eksponering (AUC_{0-12}) for takrolimus er lik for de to formuleringene Modigraf granulat og Prograf kapsler.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blod bør monitoreres i perioden etter transplantasjon.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod bør måles ca. 12 timer etter at dosen med Modigraf granulat er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjon, etterfulgt av regelmessig monitorering under vedlikeholdsbehandling.

Bunnkonsentrasjonen i blod bør monitoreres minst to ganger ukentlig den første tiden etter transplantasjon og deretter regelmessig under vedlikeholdsbehandlingen. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blod bør også monitoreres nøye når kliniske tegn på toksisitet eller akutt avstøting er observert, etter overgang mellom Modigraf granulat og Prograf kapsler, etter dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i blod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Siden takrolimus er en forbindelse med lav clearance, kan det etter tilpasning av doseringsregimet med Modigraf ta flere dager før ønsket "steady state" oppnås (se pkt. 5.2).

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 nanogram/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av blodkonsentrasjoner. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonene i blod generelt ligget i området 5–20 nanogram/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 nanogram/ml hos nyre- og hjertettransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjon. Deretter, under vedlikeholdsbehandlingen, har konsentrasjonene vanligvis vært i området 5–15 nanogram/ml hos lever-, nyre-, og hjertettransplanterte pasienter.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det

imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Rase

Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Kjønn

Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Eldre personer

Det er ingen holdepunkter for at dosene bør justeres hos eldre personer.

Barn

Barn krever vanligvis doser som er 1,5-2 ganger høyere enn hos voksne for å oppnå samme konsentrasjoner i blodet.

Administrasjonsmåte

Takrolimusbehandling startes vanligvis peroralt. Takrolimusbehandling kan, om nødvendig, startes ved administrering av Modigraf granulat oppslemmet i vann, via nasogastrisk sonde.

Det anbefales at den daglige perorale dosen av Modigraf fordeles på to doser (f.eks. morgen og kveld).

For å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2) bør Modigraf granulat vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid.

Anbefalt dose beregnes ut i fra pasientens vekt, og det bør brukes færrest mulig doseposer. Det bør brukes 2 ml vann (romtemperert) per 1 mg takrolimus for å lage en suspensjon (maksimalt 50 ml, avhengig av kroppsvekt) i en kopp. Materialer som inneholder polyvinylklorid (PVC) bør ikke brukes (se pkt. 6.2). Granulatet tilsettes, og det omrøres. Det er ikke anbefalt å bruke væske eller redskaper for å tømme doseposene. Suspensjonen kan trekkes opp i en sprøyte eller drikkes direkte fra koppen. Koppen fylles deretter med samme mengde vann, og dette inntas også av pasienten. Suspensjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor andre makrolider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ingen sikkerhetsdata er tilgjengelig for bruk av Modigraf granulat etter en midlertidig overgang fra Prograf eller Advagraf hos kritisk syke pasienter.

Modigraf bør ikke byttes ut med Advagraf fordi en klinisk relevant forskjell i biotilgjengelighet mellom de to formuleringene ikke kan utelukkes. Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

I den første perioden etter transplantasjon bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk- og synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner.

Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør en justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonspotensiale (se pkt. 4.5) – spesielt sterke hemmere av CYP 3A4 (som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin eller klaritromycin) eller induktorer av CYP 3A4 (som rifampicin, rifabutin) – brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at den samme eksponeringen av takrolimus opprettholdes.

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (*Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Modigraf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert klinisk effekt av takrolimus, eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale lidelser

Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder med diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder med diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopati, er observert. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko, spesielt små barn og de som får kraftig immunsuppressiv behandling overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG, både før og etter transplantasjon (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Modigraf-dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indusere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se pkt. 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr Virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocyt-antistoffer (f.eks. basiliximab, daklizumab) øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandlingsstart med Modigraf. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-

PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Pasienter som får behandling med immunsuppressive midler, inkludert Modigraf, har økt risiko for å få opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjoner). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene friskner fullstendig til etter gjennomføring av nødvendige tiltak.

Erytroplasi

Tilfeller med erytroplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Spesielle grupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Modigraf granulat inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP 3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP 3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent å hemme eller inducere CYP 3A4 kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å monitorere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (med EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP 3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP 3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk bevist å øke konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itraconazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier har indikert at økte blodkonsentrasjoner hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metabolismen. Effekten på lever clearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*.

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen, troleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP 3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke konsentrasjonen av takrolimus i blod.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre legemidler med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).

Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus inkluderer prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

CYP 3A4-induktorer som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å redusere konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever en doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensiale til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP 3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP 3A4 kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og fenazon.

Andre interaksjoner som har ført til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, sulfametoksazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus krysser placenta. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko av uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Imidlertid har det blitt rapportert tilfeller av spontane aborter. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst hos 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %). Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestagene alder). Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst hos 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant. Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Takrolimus påvirker fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

Amming

Takrolimus skilles ut i morsmelk hos mennesker. Skadelige effekter på nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes, og kvinner bør ikke amme ved behandling med takrolimus.

Fertilitet

En negativ effekt på fertilitet hos hanner i form av redusert antall spermier og redusert spermimotoilitet ble observert hos rotter ved bruk av takrolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med bruk av alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av takrolimus (Modigraf) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Liste over bivirkninger

Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme.

Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Modigraf.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose
mindre vanlige: koagulopati, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
ikke kjent: erytroplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriske lidelser

svært vanlige: insomni
vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning/stemmingslidelser, mareritt
mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: hodepine, tremor
vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
sjeldne: hypertoni
svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
mindre vanlige: katarakt
sjeldne: blindhet

Sykdommer i øre og labyrint

vanlige: tinnitus
mindre vanlige: hypakusi
sjeldne: nervedøvheter
svært sjeldne: svekket hørsel

Hjertesykdommer

vanlige: iskemisk hjertesykdom, takykardi

mindre vanlige: hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopati, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
sjeldne: perikardeffusjon
svært sjeldne: *torsades de pointes*

Karsykdommer

svært vanlige: hypertensjon
vanlige: tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom
mindre vanlige: dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon
mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma
sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige: diaré, kvalme
vanlige: gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinale ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring
mindre vanlige: akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming
sjeldne: pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige: sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus
sjeldne: venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier
svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

vanlige: utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting
mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet
sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

vanlige: artralgi, ryggsmerte, muskelpasmer, smerte i ekstremiteter
mindre vanlige: ledde sykdom
sjeldne: redusert bevegelighet

Sykdommer i nyre og urinveier

svært vanlige: redusert nyrefunksjon
vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør
mindre vanlige: hemolytisk-uremisk syndrom, anuri
svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

vanlige: febersykdommer, smerte og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur

mindre vanlige: vektreduksjon, influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse
sjeldne: fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørst
svært sjeldne: økt mengde fettvev

Undersøkelser

svært vanlige: unormale leverfunksjonstester
vanlige: økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning
mindre vanlige: økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytme og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet
svært sjeldne: avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

vanlige: forstyrrelser i funksjon av primært transplantat

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert ved bruk av takrolimus, og symptomene inkluderer tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin, og alaninaminotransferase (ALAT).

Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04A D02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolisk protein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, og fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-celle, og hindrer dermed transkripsjon av et avgrenset sett av lymfokingener.

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoxiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ -interferon) og uttrykk av interleukin-2-reseptoren.

Klinisk sikkerhet og effekt ved takrolimus administrert to ganger daglig ved andre primære organtransplantasjoner

I prospektive, publiserte studier ble peroral takrolimus (gitt som Prograf kapsler) undersøkt som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og

630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for takrolimus gitt peroralt i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene der takrolimus ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekteresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtningsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % versus 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøtning, bronkoltis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjon (2,86 % versus 8,57 %). 1-års overlevelsesfrekvens var 80,8 % i takrolimus-gruppen og 83 % i ciklosporin-gruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 nanogram/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 83 % i takrolimus-gruppen og 71 % i ciklosporin-gruppen. 2-års overlevelsesfrekvens var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtningsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimus-gruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporin-gruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimus-gruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporin-gruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporin-gruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 nanogram/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 73,1 % i takrolimus-gruppen mot 79,2 % i ciklosporin-gruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimus-gruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %). De tre studiene viste like overlevelsesfrekvenser. Forekomst av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert en signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre og ble randomisert til takrolimus- ($n = 103$) eller ciklosporinbehandling ($n = 102$). Peroral startdose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 nanogram/ml innen dag 5 og 5–10 nanogram/ml etter 6. måned. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplanterte var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert takrolimus til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelsesfrekvens for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison, var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var peroral startdose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapninger, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere startdoser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 nanogram/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Modigraf granulat er en vanlig formulering av takrolimus til dosering to ganger daglig. Etter peroral administrering av Modigraf granulat oppnås maksimal takrolimuskonsentrasjon i blodet (C_{\max}) vanligvis i løpet av ca. 2-2,5 timer.

Absorpsjonen av takrolimus varierer. Resultater fra en bioekvivalensstudie med enkeltdoser hos voksne, friske, frivillige viste at Modigraf granulat var ca. 20 % mer biotilgjengelig enn Prograf kapsler.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med Prograf kapselformulering) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6-43 %, hos barn som har gjennomgått nyretransplantasjon 3-77 %).

Den perorale biotilgjengeligheten av takrolimus var redusert ved administrering etter et måltid.

Gallegjennomstrømming påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Modigraf granulat kan derfor startes peroralt.

Hos noen pasienter absorberes takrolimus tilsynelatende over en lengre periode, noe som gir en relativt flat absorpsjonsprofil.

Absorpsjonshastigheten og -graden av takrolimus er størst ved faste. Med mat til stede reduseres både absorpsjonshastigheten og -graden av takrolimus, med mest uttalt effekt etter et fettrikt måltid. Effekten av et karbohydratrikt måltid er mindre uttalt.

Hos stabile levertransplanterte pasienter ble biotilgjengeligheten av peroralt administrert takrolimus redusert når det ble gitt etter et måltid med moderat fettinnhold (34 % av energiinnholdet). Det ble vist en reduksjon i AUC (27 %) og C_{\max} (50 %) og en økning i t_{\max} (173 %) i blod.

I en studie med stabile nyretransplanterte pasienter som fikk takrolimus umiddelbart etter en standard kontinental frokost, var effekten på peroral biotilgjengelighet mindre uttalt. Det ble vist en reduksjon i AUC (2-12 %) og C_{\max} (15-38 %), og en økning i t_{\max} (38-80 %) i blod.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i blod ved "steady state" for Modigraf. Monitorering av bunnkonsentrasjoner i blod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i en distribusjonsratio mellom blods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady state" basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på bloddata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Biotransformasjon

Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseres i betydelig grad også i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av metabolittene er vist å ha immunsuppressiv aktivitet *in vitro*, som ligner den for takrolimus. De andre metabolittene har bare svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede i lave konsentrasjoner. Metabolittene bidrar derfor ikke til farmakologisk aktivitet av takrolimus.

Eliminasjon

Takrolimus er en forbindelse med lav clearance. Hos friske individer var gjennomsnittlig total "body clearance" estimert fra blodkonsentrasjoner på 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertetransplantasjon er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time. Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearanceverdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i blod ca. 43 timer. Hos levertransplanterte voksne og barn var gjennomsnittlig halveringstid henholdsvis 11,7

timer og 12,4 timer, sammenlignet med 15,6 timer hos nyretransplanterte voksne. Økte clearanceverdier medvirker til den kortere halveringstiden som er observert hos transplantasjonspasienter.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Omtrent 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

Data for barn

Hos barn som hadde gjennomgått levertransplantasjon var gjennomsnittlig peroral biotilgjengelighet av takrolimus (studier med Modigraf granulat) $26\% \pm 23\%$ (individuell variasjon hos barn som har gjennomgått levertransplantasjon var 4-80 %). Data vedrørende peroral biotilgjengelighet for Modigraf ved andre indikasjoner er ikke tilgjengelig.

Etter peroral administrering (0,30 mg/kg/døgn) til barn som hadde gjennomgått levertransplantasjon, ble "steady state" konsentrasjoner av takrolimus oppnådd innen tre dager hos de fleste pasientene. Hos barn som har gjennomgått lever- og nyretransplantasjon er det sett verdier for totalclearance på henholdsvis $2,3 \pm 1,3$ ml/minutt/kg og $2,1 \pm 0,6$ ml/minutt/kg. I begrensede kliniske studier ble det sett stor aldersavhengig variasjon i totalclearance og halveringstid, spesielt i tidlig barndom. Halveringstiden hos barn som har gjennomgått transplantasjon er gjennomsnittlig ca. 12 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrer og pankreas var hovedorganene som ble påvirket i toksisitetstudier utført hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoksiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.

Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 nanogram/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med Modigraf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksitet hos mødrene. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunner, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst.

Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanner, i form av redusert spermantall og -bevegelighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E 464)

Krysskarmellosenatrium (E 468)

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibelt med PVC (polyvinylklorid). Utstyr som brukes for å tilberede og administrere suspensjonen, f.eks. drikkekar, kopper eller slanger, skal ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Suspensjonen skal administreres umiddelbart etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer som består av lag av polyetylentereftalat (PET), aluminium (Al) og polyetylen (PE).
Pakningsstørrelser: eske med 50 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/523/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mai 2009
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Modigraf 1 mg granulat til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver dosepose inneholder 473 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.

Hvitt granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylakse mot avstøting av transplantat hos voksne og barn som er mottakere av nyre-, lever- eller hjerteallograft.

Behandling av allograftavstøting ved resistens mot andre immunsuppressive legemidler hos voksne og barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette preparatet og endringer i oppstartet immunsuppressiv behandling bør kun forskrives/utføres av leger med erfaring med immunsuppressiv behandling og behandling av transplantasjonspasienter. Modigraf er en granulatformulering av takrolimus, som tas to ganger daglig. Modigraf-behandling krever nøye oppfølging fra tilstrekkelig kvalifisert personell med nødvendig utstyr.

Dosering

De anbefalte startdosene som er gitt nedenfor er kun ment å være veiledende. Modigraf administreres rutinemessig sammen med andre immunsuppressive midler i den postoperative startfasen. Dosen kan variere avhengig av hvilket immunsuppressivt regime som er valgt. Doseringen av Modigraf bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient ved hjelp av blodkonsentrasjonsmålinger (se nedenfor under "Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon"). Dersom det er kliniske tegn på avstøting, bør en endring i det immunsuppressive regimet vurderes.

Grundige og hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen (trough levels) av takrolimus anbefales i de to første ukene etter transplantasjon, for å sikre adekvat eksponering for virkestoffet i perioden like etter transplantasjon. Takrolimus er en forbindelse med lav clearance, og det kan derfor ta flere dager fra justering av doseringsregimet for Modigraf til "steady state" er oppnådd (se nedenfor under "Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon" og pkt. 5.2).

Modigraf bør ikke byttes ut med depotkapsler (Advagraf) fordi en klinisk relevant forskjell i biotilgjengelighet mellom de to formuleringene ikke kan utelukkes. Generelt sett, overføring mellom vanlige formuleringer av takrolimus og depotformuleringer av takrolimus er risikabelt, enten dette skjer uaktsomt, utilsiktet eller uten tilsyn. Dette kan føre til avstøting av transplantat eller økt forekomst av bivirkninger, inkludert under- og overimmunsuppresjon på grunn av klinisk relevante forskjeller i systemisk eksponering

av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilsvarende doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.4 og 4.8). Etter overføring til annen formulering bør terapeutisk legemiddelnivå overvåkes og eventuelle dosejusteringer gjennomføres slik at systemisk eksponering av takrolimus opprettholdes.

Profylakse mot avstøting av nyretransplantat

Voksne

Peroral behandling med Modigraf bør starte med 0,20–0,30 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte innen 24 timer etter avsluttet kirurgi.

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,05-0,10 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Barn

En peroral startdose på 0,20–0,30 mg/kg/døgn, bør administreres fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,075-0,100 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering for voksne og barn i perioden etter transplantasjon

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. I noen tilfeller er det mulig å seponere annen immunsuppressiv behandling gitt samtidig og fortsette med takrolimusbasert dobbelterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjon kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av levertransplantat

Voksne

Peroral behandling med Modigraf bør starte med 0,10–0,20 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte ca. 12 timer etter avsluttet kirurgi.

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,01-0,05 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Barn

En peroral startdose på 0,30 mg/kg/døgn, bør administreres fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,05 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Dosejustering for voksne og barn i perioden etter transplantasjon

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. I noen tilfeller er det mulig å seponere immunsuppressiv behandling gitt samtidig og fortsette med takrolimus som monoterapi. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjon kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Profylakse mot avstøting av hjertetransplantat

Voksne

Modigraf kan brukes med antistoffinduksjon (gjør det mulig å utsette behandlingsstart med takrolimus) eller alternativt, hos klinisk stabile pasienter uten antistoffinduksjon.

Etter antistoffinduksjon bør peroral Modigraf-behandling starte med en dose på 0,075 mg/kg/døgn, fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld). Administrering bør starte innen fem dager etter avsluttet kirurgi, så snart pasientens kliniske tilstand er stabilisert. Dersom dosen ikke kan administreres peroralt på grunn av pasientens kliniske tilstand, bør intravenøs behandling med 0,01-0,02 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning) startes som en kontinuerlig 24-timers infusjon.

Det er publisert en alternativ strategi der takrolimus ble gitt peroralt i løpet av 12 timer etter transplantasjon. Denne tilnærmingen ble forbeholdt pasienter uten forstyrrelser i organfunksjon (f.eks. forstyrrelse i nyrefunksjon). Hvis dette var tilfelle ble en peroral startdose av takrolimus på 2-4 mg/døgn brukt i kombinasjon med mykofenolatmofetil og kortikosteroider eller i kombinasjon med sirolimus og kortikosteroider.

Barn

Takrolimus har vært brukt med eller uten antistoffinduksjon ved hjertetransplantasjon hos barn. Hos pasienter uten antistoffinduksjon, og hvis takrolimusbehandling startes intravenøst, er anbefalt startdose 0,03–0,05 mg/kg/døgn (med Prograf 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning), gitt som en kontinuerlig 24-timers infusjon med formål å oppnå takrolimuskonsentrasjoner i blod på 15–25 nanogram/ml. Pasienten bør overføres til peroral behandling så snart det er klinisk mulig. Den første perorale dosen bør være 0,30 mg/kg/døgn og bør gis 8–12 timer etter avsluttet intravenøs behandling. Etter antistoffinduksjon, og hvis Modigraf-behandling startes peroralt, er anbefalt startdose 0,10–0,30 mg/kg/døgn fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Dosejustering for voksne og barn i perioden etter transplantasjon

Takrolimusdosene reduseres vanligvis i perioden etter transplantasjon. Bedring i pasientens tilstand etter transplantasjon kan endre de farmakokinetiske egenskapene til takrolimus, og ytterligere dosejusteringer kan være nødvendig.

Overgang mellom Prograf og Modigraf takrolimusformuleringer

Hos friske frivillige var systemisk eksponering for takrolimus (AUC) ca. 18 % høyere for Modigraf enn for Prograf kapsler ved administrering av enkelt doser. Ingen sikkerhetsdata er tilgjengelig ved bruk av Modigraf granulat etter en midlertidig overgang fra Prograf eller Advagraf hos kritisk syke pasienter.

Stabile pasienter som har gjennomgått transplantasjon av allograft og får vedlikeholdsbehandling med Modigraf granulat, og som skal overføres til behandling med Prograf kapsler, bør få total døgndose i forholdet 1:1 (mg:mg). Dersom lik dosering ikke er mulig, bør total døgndose for Prograf rundes opp til nærmest mulige mengde, med høy dose gitt om morgenen og lav dose om kvelden.

På samme måte ved overgang fra Prograf kapsler til Modigraf granulat bør total døgndose for Modigraf helst være lik total døgndose for Prograf kapsler. Dersom lik dosering ikke er mulig, bør total døgndose for Modigraf rundes ned til nærmest mulige døgndose med doseposer på 0,2 mg og 1 mg. Den totale døgndosen med Modigraf granulat bør administreres som to like doser. Dersom like doser ikke er mulig, bør den høye dosen gis om morgenen og den lave dosen om kvelden. Modigraf doseposer må ikke deles opp.

Eksempel: Total døgndose Prograf kapsler gitt som 1 mg om morgenen og 0,5 mg om kvelden. Deretter gis en total døgndose Modigraf på 1,4 mg fordelt på 0,8 mg om morgen og 0,6 mg om kvelden.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus bør måles før og innen 1 uke etter overgangen. Det bør foretas dosejusteringer for å sikre at den samme systemiske eksponeringen opprettholdes.

Overgang fra ciklosporin til takrolimus

Forsiktighet må utvises når pasienter overføres fra ciklosporinbasert til takrolimusbasert behandling (se pkt. 4.4 og 4.5). Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus anbefales ikke. Behandling med takrolimus bør startes etter en vurdering av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet og pasientens kliniske tilstand. Administrering bør utsettes dersom nivået av ciklosporin i blodet er forhøyet. I praksis har takrolimusbasert behandling vært igangsatt 12–24 timer etter seponering av ciklosporin. Overvåking av ciklosporinkonsentrasjonen i blodet bør fortsette etter overgangen, fordi clearance av ciklosporin kan bli påvirket.

Behandling av allograftavstøting

Økte takrolimusdoser, supplerende kortikosteroidbehandling og korte kurer med mono-/polyklonale antistoffer har vært brukt til håndtering av avstøtingsepisoder. Ved tegn på toksisitet som f.eks. kjente bivirkninger (se pkt. 4.8), kan det være nødvendig å redusere dosen av Modigraf.

Behandling av allograftavstøting etter nyre- eller levertransplantasjon – voksne og barn

Ved overgang fra andre immunsuppressive midler til Modigraf som gis to ganger daglig, bør behandlingen starte med den perorale startdosen som er anbefalt ved primær immunsuppresjon.

Behandling av allograftavstøting etter hjertettransplantasjon – voksne og barn

Hos voksne som går over til Modigraf bør det gis en peroral startdose på 0,15 mg/kg/døgn fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Hos barn som går over til takrolimus bør det gis en peroral startdose på 0,20-0,30 mg/kg/døgn fordelt på to doser (f.eks. morgen og kveld).

Behandling av allograftavstøting etter transplantasjon av andre allograft

Doseanbefalinger for lunge-, pankreas- eller tarmtransplantasjoner er basert på begrensede data fra prospektive studier med Prograf. Prograf har vært brukt hos lungetransplanterte pasienter med en peroral startdose på 0,10–0,15 mg/kg/døgn, hos pankreastransplanterte pasienter med en peroral startdose på 0,2 mg/kg/døgn og ved tarmtransplantasjon med en peroral startdose på 0,3 mg/kg/døgn.

Monitorering av terapeutisk legemiddelkonsentrasjon

Dosering bør hovedsakelig være basert på klinisk vurdering av avstøtingsreaksjonen og toleransen hos hver enkelt pasient, understøttet av monitorering av bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod.

Som hjelp til å optimalisere doseringen er en rekke immunologiske analyser tilgjengelig for å måle takrolimuskonsentrasjoner i blod. Sammenligning av konsentrasjoner fra publisert litteratur med individuelle verdier målt i klinisk praksis bør gjøres med forsiktighet, og kunnskap om analysemetodene må tas i betraktning. I klinisk praksis monitoreres nå blodkonsentrasjoner ved hjelp av immunologiske analysemetoder. Sammenhengen mellom bunnkonsentrasjoner (C_{12}) og systemisk eksponering (AUC_{0-12}) for takrolimus er lik for de to formuleringene Modigraf granulat og Prograf kapsler.

Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blod bør monitoreres i perioden etter transplantasjon.

Bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod bør måles ca. 12 timer etter at dosen med Modigraf granulat er gitt, like før neste dose skal gis. Hyppige målinger av bunnkonsentrasjonen anbefales i de to første ukene etter transplantasjon, etterfulgt av regelmessig monitorering under vedlikeholdsbehandling.

Bunnkonsentrasjonen i blod bør monitoreres minst to ganger ukentlig den første tiden etter transplantasjon og deretter regelmessig under vedlikeholdsbehandlingen. Bunnkonsentrasjoner av takrolimus i blod bør også monitoreres nøye når kliniske tegn på toksisitet eller akutt avstøting er observert, etter overgang mellom Modigraf granulat og Prograf kapsler, etter dosejusteringer, endringer i det immunsuppressive regimet og ved samtidig administrering av forbindelser som kan endre takrolimuskonsentrasjonen i blod (se pkt. 4.5). Hyppigheten av blodkonsentrasjonsmålinger bør være basert på kliniske behov. Siden takrolimus er en forbindelse med lav clearance, kan det etter tilpasning av doseringsregimet med Modigraf ta flere dager før ønsket "steady state" oppnås (se pkt. 5.2).

Data fra kliniske studier indikerer at behandlingen av de fleste pasientene vil kunne være vellykket dersom bunnkonsentrasjonen av takrolimus i blod holdes under 20 nanogram/ml. Den kliniske tilstanden må tas i betraktning ved tolkning av blodkonsentrasjoner. I klinisk praksis har bunnkonsentrasjonene i blod generelt ligget i området 5–20 nanogram/ml hos levertransplanterte pasienter og 10–20 nanogram/ml hos nyre- og hjertettransplanterte pasienter i den første perioden etter transplantasjon. Deretter, under vedlikeholdsbehandlingen, har konsentrasjonene vanligvis vært i området 5–15 nanogram/ml hos lever-, nyre-, og hjertettransplanterte pasienter.

Spesielle grupper

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan dosereduksjon være nødvendig for å opprettholde bunnkonsentrasjonene i blod innenfor det anbefalte området.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til takrolimus er upåvirket av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2), og dosejustering er ikke nødvendig. På grunn av det nefrotoksiske potensialet til takrolimus anbefales det

imidlertid at nyrefunksjonen overvåkes nøye (inkludert gjentatte målinger av serumkreatininkonsentrasjonen, beregning av kreatininclearance og overvåking av urinproduksjonen).

Rase

Sammenlignet med kaukasiske pasienter, kan svarte pasienter ha behov for høyere doser av takrolimus for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Kjønn

Det er ingen holdepunkter for at menn og kvinner trenger ulike doser for å oppnå samme bunnkonsentrasjoner.

Eldre personer

Det er ingen holdepunkter for at dosene bør justeres hos eldre personer.

Barn

Barn krever vanligvis doser som er 1,5-2 ganger høyere enn hos voksne for å oppnå samme konsentrasjoner i blodet.

Administrasjonsmåte

Takrolimusbehandling startes vanligvis peroralt. Takrolimusbehandling kan, om nødvendig, startes ved administrering av Modigraf granulat oppslemmet i vann, via nasogastrisk sonde.

Det anbefales at den daglige perorale dosen av Modigraf fordeles på to doser (f.eks. morgen og kveld).

For å oppnå maksimal absorpsjon (se pkt. 5.2) bør Modigraf granulat vanligvis tas på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter et måltid.

Anbefalt dose beregnes ut i fra pasientens vekt, og det bør brukes færrest mulig doseposer. Det bør brukes 2 ml vann (romtemperert) per 1 mg takrolimus for å lage en suspensjon (maksimalt 50 ml, avhengig av kroppsvekt) i en kopp. Materialer som inneholder polyvinylklorid (PVC) bør ikke brukes (se pkt. 6.2). Granulatet tilsettes, og det omrøres. Det er ikke anbefalt å bruke væske eller redskaper for å tømme doseposene. Suspensjonen kan trekkes opp i en sprøyte eller drikkes direkte fra koppen. Koppen fylles deretter med samme mengde vann, og dette inntas også av pasienten. Suspensjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor takrolimus eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor andre makrolider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ingen sikkerhetsdata er tilgjengelig for bruk av Modigraf granulat etter en midlertidig overgang fra Prograf eller Advagraf hos kritisk syke pasienter.

Modigraf bør ikke byttes ut med Advagraf fordi en klinisk relevant forskjell i biotilgjengelighet mellom de to formuleringene ikke kan utelukkes. Feilmedisinering, inkludert uaktsom, utilsiktet eller overgang uten tilsyn mellom vanlige formuleringer og depotformuleringer av takrolimus er observert. Dette har ført til alvorlige bivirkninger, inkludert avstøting av transplantat, eller andre bivirkninger som kan være konsekvens av enten under- eller overeksponering av takrolimus. Pasientene bør opprettholdes på én formulering av takrolimus med tilhørende daglig doseringsregime. Endringer i formulering eller regime bør foregå under tett oppfølging av en spesialist innen transplantasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

I den første perioden etter transplantasjon bør følgende parametre overvåkes rutinemessig: blodtrykk, EKG, nevrologisk- og synsstatus, fastende blodsukker, elektrolytter (spesielt kalium), lever- og nyrefunksjonstester, hematologiske parametre, koagulasjonsverdier og bestemmelse av plasmaproteiner.

Dersom det observeres klinisk relevante endringer, bør en justering av det immunsuppressive regimet vurderes.

Når forbindelser med interaksjonspotensiale (se pkt. 4.5) - spesielt sterke hemmere av CYP 3A4 (som telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromycin eller klaritromycin) eller induktorer av CYP 3A4 (som rifampicin, rifabutin)- brukes samtidig med takrolimus, bør takrolimuskonsentrasjonen i blodet overvåkes og, hvis nødvendig, dosejusteringer gjennomføres slik at den samme eksponeringen av takrolimus opprettholdes.

Naturlegemidler som inneholder prikkperikum (*Hypericum perforatum*), eller andre urtepreparater bør unngås ved bruk av Modigraf på grunn av risikoen for interaksjoner som fører til enten redusert blodkonsentrasjon av takrolimus og redusert klinisk effekt av takrolimus eller økt blodkonsentrasjon av takrolimus og risiko for takrolimustoksitet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus bør unngås, og forsiktighet bør utvises ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Høyt kaliuminntak og kaliumsparende diuretika bør unngås (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke risikoen for disse effektene (se pkt. 4.5).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Gastrointestinale lidelser

Det er rapportert om gastrointestinal perforasjon hos pasienter som har blitt behandlet med takrolimus. Gastrointestinal perforasjon er en medisinsk viktig hendelse som kan føre til en livstruende eller alvorlig tilstand, og derfor bør adekvat behandling vurderes umiddelbart ved mistenkelige symptomer.

Siden konsentrasjonen av takrolimus i blodet kan endres betydelig ved episoder med diaré, anbefales ekstra overvåking av takrolimuskonsentrasjonen ved episoder med diaré.

Hjertesykdommer

Sjeldne tilfeller av ventrikkelhypertrofi eller septumhypertrofi, rapportert som kardiomyopati, er observert. De fleste tilfellene har vært reversible og forekom når bunnkonsentrasjonene av takrolimus i blodet var mye høyere enn de anbefalte maksimumsnivåene. Andre faktorer som ser ut til å øke risikoen for disse kliniske tilstandene er allerede eksisterende hjertesykdom, bruk av kortikosteroider, hypertensjon, nedsatt nyre- eller leverfunksjon, infeksjoner, hypervolemi og ødemer. Følgelig bør pasienter med høy risiko, spesielt små barn og de som får kraftig immunsuppressiv behandling overvåkes ved hjelp av metoder som ekkokardiografi eller EKG, både før og etter transplantasjon (f.eks. først ved 3 måneder og deretter ved 9–12 måneder). Dersom det utvikles unormale tilstander bør det vurderes en reduksjon av Modigraf-dosen eller bytte til annen immunsuppressiv behandling. Takrolimus kan forlenge QT-intervallet og kan føre til *torsades de pointes*. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse, inkludert pasienter der det hos pasienten selv eller i familien har forekommet QT-forlengelse, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier og elektrolyttforstyrrelser. Det må også utvises forsiktighet hos pasienter som er diagnostisert med eller som mistenkes å ha medfødt lang QT-tid-syndrom eller ervervet QT-forlengelse, eller pasienter som samtidig får behandling med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, indusere elektrolyttforstyrrelser eller øke takrolimuseksponeringen (se pkt 4.5).

Lymfoproliferativ sykdom og maligniteter

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus utvikler Epstein-Barr Virus (EBV)-assosiert lymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.8). En kombinasjon av immunsuppressive midler, slik som samtidig behandling med antilymfocyt-antistoffer (f.eks. basiliximab, daklizumab) øker risikoen for EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom. Det er rapportert at EBV-virus kapsidantigen (VCA)-negative pasienter har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom. I denne pasientgruppen bør derfor EBV-VCA-serologi fastslås før behandlingsstart med Modigraf. Under behandlingen anbefales nøye monitorering ved hjelp av EBV-

PCR. Positiv EBV-PCR kan vedvare i flere måneder og er ikke i seg selv en indikasjon på lymfoproliferativ sykdom eller lymfom.

Som for andre potente immunhemmende forbindelser er risikoen for sekundær kreft ikke kjent (se pkt. 4.8).

Som ved bruk av andre immunsuppressive midler med potensiell risiko for maligne endringer i huden, bør eksponering for sollys og UV-stråling begrenses ved å bruke beskyttende klær og solbeskyttelse med høy solfaktor.

Pasienter som får behandling med immunsuppressive midler, inkludert Modigraf, har økt risiko for å få opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjoner). Blant disse tilstandene er BKV-assosiert nefropati og JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Det er rapportert at pasienter som behandles med takrolimus har utviklet posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES). Dersom pasienter bruker takrolimus og samtidig har symptomer som indikerer PRES, slik som hodepine, endret mental status, kramper og synsforstyrrelser, bør det gjennomføres en radiologisk undersøkelse (f.eks. MRI). Ved diagnosen PRES anbefales adekvat kontroll av blodtrykk og kramper og umiddelbar seponering av systemisk takrolimus. De fleste pasientene friskner fullstendig til etter gjennomføring av nødvendige tiltak.

Erytroplasi

Tilfeller med erytroplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus. Samtlige pasienter rapporterte risikofaktorer for PRCA, som parvovirus B19-infeksjon, underliggende sykdom eller samtidig behandling med legemidler forbundet med PRCA.

Spesielle grupper

Det er begrenset erfaring hos ikke-kaukasiske pasienter og pasienter med forhøyet immunologisk risiko (f.eks. retransplantasjon, påviste panelreaktive antistoffer, PRA).

Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Modigraf granulat inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via CYP 3A4 i leveren. Det er også holdepunkter for gastrointestinal metabolisme via CYP 3A4 i tarmveggen. Samtidig bruk av forbindelser som er kjent å hemme eller indusere CYP 3A4 kan påvirke metabolismen av takrolimus og dermed øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Det anbefales sterkt å monitorere takrolimuskonsentrasjonen i blodet, QT-forlengelsen (med EKG) samt nyrefunksjon og andre bivirkninger grundig hver gang det samtidig brukes midler som kan påvirke CYP 3A4-metabolismen eller på annen måte påvirke takrolimuskonsentrasjonen i blodet, og avbryte eller justere dosen av takrolimus etter behov for å opprettholde samme takrolimuseksponering (se pkt. 4.2 og 4.4).

CYP 3A4-hemmere som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk bevist å øke konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med antimykotiske midler som ketokonazol, flukonazol, itraconazol og vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) eller HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir). Samtidig bruk av disse midlene krever reduksjon i takrolimusdosen hos nesten alle pasienter.

Farmakokinetikkstudier har indikert at økte blodkonsentrasjoner hovedsakelig er et resultat av økt peroral biotilgjengelighet av takrolimus, på grunn av hemming av den gastrointestinale metabolismen. Effekten på lever clearance er mindre uttalt.

Svakere interaksjoner er observert med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinyløstradiol, omeprazol, nefazodon og (kinesiske) urtepreparater som inneholder ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*.

Følgende forbindelser er vist å være potensielle hemmere av takrolimusmetabolismen *in vitro*: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen, troleandomycin.

Grapefruktjuice er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av takrolimus og bør derfor unngås.

Lansoprazol og ciklosporin kan potensielt hemme CYP 3A4-mediert metabolisme av takrolimus og dermed øke konsentrasjonen av takrolimus i blod.

Andre interaksjoner som potensielt fører til økt takrolimuskonsentrasjon i blodet

Takrolimus bindes i høy grad til plasmaproteiner. Mulige interaksjoner med andre legemidler med høy affinitet til plasmaproteiner bør vurderes (f.eks. NSAIDs, perorale antikoagulantia eller perorale antidiabetika).

Andre mulige interaksjoner som kan øke systemisk eksponering for takrolimus inkluderer prokinetiske forbindelser (som metoklopramid og cisaprid), cimetidin og magnesium-aluminiumhydroksid.

CYP 3A4-induktorer som potensielt fører til redusert takrolimuskonsentrasjon i blodet

Følgende forbindelser er klinisk vist å redusere konsentrasjonen av takrolimus i blodet:

Sterke interaksjoner er observert med rifampicin, fenytoin eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*), og samtidig bruk krever en doseøkning av takrolimus hos nesten alle pasienter. Klinisk signifikante interaksjoner er også rapportert med fenobarbital. Vedlikeholdsdoser av kortikosteroider er vist å redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Høye doser prednisolon eller metylprednisolon til behandling av akutte avstøtingsreaksjoner har potensial til å øke eller redusere takrolimuskonsentrasjonen i blodet.

Karbamazepin, metamizol og isoniazid har potensiale til å redusere takrolimuskonsentrasjonen.

Effekt av takrolimus på metabolismen av andre legemidler

Takrolimus er en kjent CYP 3A4-hemmer. Samtidig bruk av takrolimus og legemidler som metaboliseres via CYP 3A4 kan derfor påvirke metabolismen til slike legemidler.

Halveringstiden til ciklosporin forlenges når takrolimus gis samtidig. I tillegg kan synergistiske/additive nefrotoksiske effekter forekomme. På grunn av dette er samtidig administrering av ciklosporin og takrolimus ikke anbefalt, og det bør utvises forsiktighet ved administrering av takrolimus til pasienter som tidligere har fått ciklosporin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Takrolimus er vist å øke blodkonsentrasjonen av fenytoin.

Ettersom takrolimus kan redusere clearance av steroidbaserte prevensjonsmidler og føre til økt hormoneksponering, bør spesiell forsiktighet utvises ved valg av prevensjonsmetode.

Det er begrenset erfaring fra interaksjoner mellom takrolimus og statiner. Kliniske data tyder på at farmakokinetikken til statiner i stor grad er uendret ved samtidig administrering av takrolimus.

Data fra dyrestudier har vist at takrolimus potensielt kan redusere clearance og øke halveringstiden for pentobarbital og fenazon.

Andre interaksjoner som har ført til klinisk skadelige effekter

Samtidig bruk av takrolimus og legemidler med kjente nefrotoksiske eller nevrotoksiske effekter kan øke disse effektene (f.eks. aminoglykosider, gyrasehemmere, vankomycin, sulfametoksazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir eller aciklovir).

Økt nefrotoksisitet er observert etter administrering av amfotericin B og ibuprofen i forbindelse med takrolimusbehandling.

Ettersom takrolimus kan være forbundet med hyperkalemi eller kan forsterke allerede eksisterende hyperkalemi, bør høyt kaliuminntak eller kaliumsparende diuretika (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton) unngås (se pkt. 4.4).

Immunhemmende midler kan påvirke responsen på vaksiner, og vaksiner under takrolimusbehandling kan være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Humane data viser at takrolimus krysser placenten. Begrensede data fra mottakere av organtransplantat viser ingen holdepunkter for økt risiko av uønskede effekter på forløpet og utfallet av graviditeten ved takrolimusbehandling, sammenlignet med andre immunsuppressive legemidler. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag. Behandling med takrolimus kan overveies for gravide kvinner når det ikke finnes noe sikrere alternativ og hvis fordelene rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Ved *in utero*-eksponering anbefales overvåking av det nyfødte barnet med hensyn på eventuelle bivirkninger av takrolimus (særlig effekter på nyrene). Det er risiko for for tidlig fødsel (< 37 uker) (forekomst hos 66 av 123 fødsler, dvs. 53,7 %). Dataene viste imidlertid at hovedvekten av de nyfødte hadde normal fødselsvekt i forhold til deres gestasjonsalder. Det er også risiko for hyperkalemi hos den nyfødte (forekomst hos 8 av 111 spedbarn, dvs. 7,2 %), men dette normaliseres imidlertid spontant. Hos rotter og kaniner har takrolimus forårsaket embryoføtal toksisitet ved doser som viste maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Takrolimus påvirker fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

Amming

Takrolimus skilles ut i morsmelk hos mennesker. Skadelige effekter på nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes, og kvinner bør ikke amme ved behandling med takrolimus.

Fertilitet

En negativ effekt på fertilitet hos hanner i form av redusert antall spermier og redusert spermimotoilitet ble observert hos rotter ved bruk av takrolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus kan forårsake synsforstyrrelser og nevrologiske forstyrrelser. Denne effekten kan forsterkes dersom takrolimus administreres i forbindelse med bruk av alkohol.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av takrolimus (Modigraf) på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen forbundet med immunsuppressive midler kan ofte være vanskelig å fastlegge på grunn av den underliggende sykdommen og samtidig bruk av flere legemidler.

De vanligste bivirkningene (forekommer hos > 10 % av pasientene) er tremor, nedsatt nyrefunksjon, hyperglykemiske tilstander, diabetes mellitus, hyperkalemi, infeksjoner, hypertensjon og insomni.

Liste over bivirkninger

Frekvens av bivirkninger er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Som for andre potente immunsuppressive midler har pasienter som får takrolimusbehandling ofte en økt risiko for å få infeksjoner (virus-, bakterie-, sopp- og/eller protozoainfeksjoner). Forløpet av allerede pågående infeksjoner kan forverres. Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Tilfeller av BKV-assosiert nefropati og tilfeller av JCV-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som har fått behandling med immunsuppressive midler, inkludert Modigraf.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Pasienter som får immunsuppressiv behandling har økt risiko for å utvikle maligniteter. Både benigne og maligne neoplasmer, inkludert EBV-assosiert lymfoproliferativ sykdom og hudmaligniteter er rapportert i forbindelse med takrolimusbehandling.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

vanlige: anemi, trombocytopeni, leukopeni, unormale analyser av røde blodceller, leukocytose
mindre vanlige: koagulopatiser, pancytopeni, nøytropeni, avvik i koagulasjons- og blødningstester
sjeldne: trombotisk trombocytopenisk purpura, hypoprotrombinemi
ikke kjent: erytroaplasi, agranulocytose, hemolytisk anemi

Forstyrrelser i immunsystemet

Allergiske og anafylaktoide reaksjoner er observert hos pasienter som behandles med takrolimus (se pkt. 4.4).

Endokrine sykdommer

sjeldne: hirsutisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

svært vanlige: diabetes mellitus, hyperglykemiske tilstander, hyperkalemi
vanlige: metabolske acidoser, andre elektrolyttforstyrrelser, hyponatremi, hypervolemi, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalsemi, redusert appetitt, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyseridemi, hypofosfatemi
mindre vanlige: dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiatriske lidelser

svært vanlige: insomni
vanlige: forvirring og desorientering, depresjon, angstsymptomer, hallusinasjoner, psykiske lidelser, nedtrykthet, endringer i sinnsstemning/stemmingslidelser, mareritt
mindre vanlige: psykotisk lidelse

Nevrologiske sykdommer

svært vanlige: hodepine, tremor
vanlige: lidelser i nervesystemet, anfall, forstyrret bevissthet, perifere nevropatier, svimmelhet, parestesier og dysestesier, svekket skriveevne
mindre vanlige: encefalopati, blødninger i sentralnervesystemet og cerebrovaskulære hendelser, koma, tale- og språkforstyrrelser, paralyse og parese, amnesi
sjeldne: hypertoni
svært sjeldne: myasteni

Øyesykdommer

vanlige: øyesykdommer, tåkesyn, fotofobi
mindre vanlige: katarakt
sjeldne: blindhet

Sykdommer i øre og labyrint

vanlige: tinnitus
mindre vanlige: hypoakusis
sjeldne: nervedøvhhet
svært sjeldne: svekket hørsel

Hjertesykdommer

vanlige: iskemisk hjertesykdom, takykardi
mindre vanlige: hjertesvikt, ventrikkelarytmier og hjertestans, supraventrikulære arytmier, kardiomyopatiser, ventrikkelhypertrofi, palpitasjoner
sjeldne: perikardeffusjon

svært sjeldne: *torsades de pointes*

Karsykdommer

svært vanlige: hypertensjon

vanlige: tilfeller av tromboemboli og iskemi, vaskulær hypotensjonssykdom, blødning, perifer vaskulær sykdom

mindre vanlige: dyp venetrombose i ekstremiteter, sjokk, infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

vanlige: parenkymatøs lungesykdom, dyspné, pleural effusjon, hoste, faryngitt, nesetetthet og inflammasjon

mindre vanlige: respirasjonssvikt, sykdom i luftveiene, astma

sjeldne: akutt lungesviktsyndrom (ARDS)

Gastrointestinale sykdommer

svært vanlige: diaré, kvalme

vanlige: gastrointestinale tegn og symptomer, brekninger, gastrointestinale og abdominale smerter, gastrointestinale inflammasjonstilstander, gastrointestinale blødninger, gastrointestinale ulcerasjon og perforasjon, ascites, stomatitt og ulcerasjon, obstipasjon, tegn og symptomer på dyspepsi, flatulens, metthetsfølelse og oppblåsthet, løs avføring

mindre vanlige: akutt og kronisk pankreatitt, paralytisk ileus, gastroøsofageal reflukssykdom, redusert ventrikkeltømming

sjeldne: pankreatisk pseudocyste, subileus

Sykdommer i lever og galleveier

vanlige: sykdom i galleveiene, hepatocellulær skade og hepatitt, kolestase og ikterus

sjeldne: venookklusiv leversykdom, trombose i leverarterier

svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

vanlige: utslett, pruritus, alopeci, akne, økt svetting

mindre vanlige: dermatitt, fotosensitivitet

sjeldne: toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)

svært sjeldne: Stevens-Johnsons syndrom

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

vanlige: artralgi, ryggsmerte, muskelpasmer, smerte i ekstremiteter

mindre vanlige: ledde sykdom

sjeldne: redusert bevegelighet

Sykdommer i nyre og urinveier

svært vanlige: redusert nyrefunksjon

vanlige: nyresvikt, akutt nyresvikt, toksisk nefropati, nekrose i nyretubuli, vannlatingsforstyrrelser, oliguri, symptomer i blære og urinrør

mindre vanlige: hemolytisk-uremisk syndrom, anuri

svært sjeldne: nefropati, hemoragisk cystitt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

mindre vanlige: dysmenoré og livmorsblødninger

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

vanlige: febersykdommer, smerte og ubehag, astenitilstander, ødem, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur

mindre vanlige: vektreduksjon, influensalignende sykdom, følelse av å være anspent, følelse av å være annerledes enn ellers, multiorgansvikt, trykkende følelse i brystet, temperaturintoleranse

sjeldne: fall, ulcus, sammensnøring i brystet, tørst

svært sjeldne: økt mengde fettvev

Undersøkelser

svært vanlige:	unormale leverfunksjonstester
vanlige:	økt alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning
mindre vanlige:	økt amylase, unormale EKG-verdier, unormal hjerterytm og puls, vektreduksjon, økt laktatdehydrogenase i blodet
svært sjeldne:	avvik i ekkokardiogram, QT-forlengelse ved EKG

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

vanlige:	forstyrrelser i funksjon av primært transplantat
----------	--

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Flere tilfeller av utilsiktet overdosering er rapportert ved bruk av takrolimus, og symptomene inkluderer tremor, hodepine, kvalme og brekninger, infeksjoner, urtikaria, letargi og økt konsentrasjon av ureanitrogen i blodet, serumkreatinin, og alaninaminotransferase (ALAT).

Det finnes ingen spesifikk motgift mot takrolimus. Ved overdosering bør generelle understøttende tiltak og symptomatisk behandling gjennomføres.

Basert på den høye molekylvekten, den lave vannløseligheten og den sterke bindingen til røde blodceller og plasmaproteiner, antas det at takrolimus ikke kan fjernes ved dialyse. Hos enkeltpasienter med svært høye plasmakonsentrasjoner har hemofiltrering eller hemodiafiltrering vært effektivt for å redusere toksiske konsentrasjoner. Ved peroral forgiftning kan mageskylling og/eller bruk av adsorpsjonsmidler (som aktivt kull) være nyttig hvis det brukes like etter inntak.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04A D02

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

På molekylærnivå synes effekten av takrolimus å være mediert av binding til et cytosolisk protein (FKBP12) som er ansvarlig for den intracellulære akkumuleringen av forbindelsen. FKBP12-takrolimus-komplekset bindes spesifikt og kompetitivt til og hemmer kalsineurin, og fører til en kalsiumavhengig hemming av signaltransduksjonsveiene i T-celle, og hindrer dermed transkripsjon av et avgrenset sett av lymfokingener.

Takrolimus er et svært potent immunsuppressivt middel som har vist aktivitet både i *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

Takrolimus hemmer spesielt dannelsen av cytotoksiske lymfocytter som er hovedansvarlig for avstøting av transplantat. Takrolimus hemmer aktiveringen av T-celler og T-hjelpercelle-avhengig B-celleproliferasjon, samt dannelsen av lymfokiner (som interleukin-2, interleukin-3 og γ -interferon) og uttrykk av interleukin-2-reseptoren.

Klinisk sikkerhet og effekt ved takrolimus administrert to ganger daglig ved andre primære organtransplantasjoner

I prospektive, publiserte studier ble peroral takrolimus (gitt som Prograf kapsler) undersøkt som primært immunsuppressivt middel etter transplantasjon av lunge, pankreas og tarm hos henholdsvis ca. 175, 475 og 630 pasienter. Helhetlig ble det vist at sikkerhetsprofilen for takrolimus gitt peroralt i disse publiserte studiene var lik den som er rapportert i de store studiene der takrolimus ble brukt som primærbehandling ved lever-, nyre- og hjertetransplantasjon. Effekteresultater fra de største studiene for hver indikasjon er oppsummert nedenfor.

Lungetransplantasjon

Interimanalysene fra en nylig gjennomført multisenterstudie tok for seg 110 pasienter som ble randomisert til enten takrolimus eller ciklosporin i forholdet 1:1. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,01–0,03 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,05–0,3 mg/kg/døgn. En lavere forekomst av akutte avstøtningsepisoder ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med takrolimus enn hos pasienter som fikk ciklosporin (11,5 % versus 22,6 %), og en lavere forekomst av kronisk avstøtning, bronkolitis obliterans syndrom, ble rapportert i løpet av det første året etter transplantasjon (2,86 % versus 8,57 %). 1-års overlevelsesfrekvens var 80,8 % i takrolimus-gruppen og 83 % i ciklosporin-gruppen.

En annen randomisert studie omfattet 66 pasienter på takrolimus versus 67 pasienter på ciklosporin. Takrolimusbehandling ble startet som en kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,025 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,15 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon i blodet på 10–20 nanogram/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 83 % i takrolimus-gruppen og 71 % i ciklosporin-gruppen. 2-års overlevelsesfrekvens var henholdsvis 76 % og 66 %. Antall akutte avstøtningsepisoder per 100 pasientdøgn var lavere i takrolimus-gruppen (0,85 episoder) enn i ciklosporin-gruppen (1,09 episoder). Bronkiolitis obliterans ble utviklet hos 21,7 % av pasientene i takrolimus-gruppen sammenlignet med 38,0 % av pasientene i ciklosporin-gruppen ($p = 0,025$). Signifikant flere ciklosporinbehandlede pasienter ($n = 13$) hadde behov for et bytte til takrolimus enn takrolimusbehandlede pasienter til ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$).

I en tilleggsstudie med to sentre ble 26 pasienter randomisert til takrolimus- og 24 pasienter til ciklosporin-gruppen. Takrolimusbehandling ble startet som kontinuerlig intravenøs infusjon med en dose på 0,05 mg/kg/døgn, og peroral takrolimus ble gitt med en dose på 0,1–0,3 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 12–15 nanogram/ml. 1-års overlevelsesfrekvens var 73,1 % i takrolimus-gruppen mot 79,2 % i ciklosporin-gruppen. Fravær av akutt avstøtning var høyere i takrolimus-gruppen ved 6 måneder (57,7 % versus 45,8 %) og ved 1 år etter lungetransplantasjon (50 % versus 33,3 %). De tre studiene viste like overlevelsesfrekvenser. Forekomst av akutt avstøtning var lavere med takrolimus i alle tre studiene, og i en av studiene ble det rapportert en signifikant lavere forekomst av bronkiolitis obliterans syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantasjon

En multisenterstudie omfattet 205 pasienter som gjennomgikk samtidig transplantasjon av pankreas og nyre og ble randomisert til takrolimus- ($n = 103$) eller ciklosporinbehandling ($n = 102$). Peroral startdose av takrolimus var i henhold til protokollen 0,2 mg/kg/døgn med påfølgende dosejusteringer til ønsket bunnkonsentrasjon på 8–15 nanogram/ml innen dag 5 og 5–10 nanogram/ml etter 6. måned. Pankreasoverlevelse etter 1 år var signifikant bedre med takrolimus: 91,3 % versus 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), mens overlevelse av nyretransplanterte var lik i begge grupper. Totalt 34 pasienter byttet behandling fra ciklosporin til takrolimus, mens bare 6 takrolimuspasienter hadde behov for annen behandling.

Tarmtransplantasjon

Publisert klinisk erfaring fra ett enkelt senter vedrørende bruk av peroralt administrert takrolimus til primærbehandling etter tarmtransplantasjon viste at beregnet overlevelsesfrekvens for 155 pasienter (65 med kun tarm, 75 med lever og tarm og 25 med flere organer) som fikk takrolimus og prednison var 75 % etter 1 år, 54 % etter 5 år og 42 % etter 10 år. I de første årene var peroral startdose av takrolimus 0,3 mg/kg/døgn. Resultatene ble kontinuerlig bedre med økt erfaring i løpet av 11 år. En rekke nyskapingner, som f.eks. teknikker for tidlig deteksjon av Epstein-Barr-virus (EBV)- og CMV-infeksjoner, understøttende beinmargstransplantasjon, tilleggsbehandling med interleukin-2-antagonisten daklizumab, lavere startdoser av takrolimus med ønskede bunnkonsentrasjoner på 10–15 nanogram/ml, og helt nylig bestråling av allogene transplantat, anses å ha bidratt til forbedrede resultater over tid for denne indikasjonen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Det er vist at takrolimus kan absorberes gjennom hele mage-tarmkanalen hos mennesker. Tilgjengelig takrolimus absorberes vanligvis raskt. Modigraf granulat er en vanlig formulering av takrolimus til dosering to ganger daglig. Etter peroral administrering av Modigraf granulat oppnås maksimal takrolimuskonsentrasjon i blodet (C_{max}) vanligvis i løpet av ca. 2-2,5 timer.

Absorpsjonen av takrolimus varierer. Resultater fra en bioekvivalensstudie med enkeltdoser hos voksne, friske, frivillige viste at Modigraf granulat var ca. 20 % mer biotilgjengelig enn Prograf kapsler.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av peroralt administrert takrolimus (undersøkt med Prograf kapselformulering) er i området 20–25 % (individuell variasjon hos voksne pasienter er 6-43 %, hos barn som har gjennomgått nyretransplantasjon 3-77 %).

Den perorale biotilgjengeligheten av takrolimus var redusert ved administrering etter et måltid.

Gallegjennomstrømming påvirker ikke absorpsjonen av takrolimus, og behandling med Modigraf granulat kan derfor startes peroralt.

Hos noen pasienter absorberes takrolimus tilsynelatende over en lengre periode, noe som gir en relativt flat absorpsjonsprofil.

Absorpsjonshastigheten og -graden av takrolimus er størst ved faste. Med mat til stede reduseres både absorpsjonshastigheten og -graden av takrolimus, med mest uttalt effekt etter et fettrikt måltid. Effekten av et karbohydratrikt måltid er mindre uttalt.

Hos stabile levertransplanterte pasienter ble biotilgjengeligheten av peroralt administrert takrolimus redusert når det ble gitt etter et måltid med moderat fettinnhold (34 % av energiinnholdet). Det ble vist en reduksjon i AUC (27 %) og C_{max} (50 %) og en økning i t_{max} (173 %) i blod.

I en studie med stabile nyretransplanterte pasienter som fikk takrolimus umiddelbart etter en standard kontinental frokost, var effekten på peroral biotilgjengelighet mindre uttalt. Det ble vist en reduksjon i AUC (2-12 %) og C_{max} (15-38 %), og en økning i t_{max} (38-80 %) i blod.

Det er en sterk korrelasjon mellom AUC og bunnkonsentrasjoner i blod ved "steady state" for Modigraf. Monitorering av bunnkonsentrasjoner i blod kan derfor gi et godt estimat på systemisk eksponering.

Distribusjon

Hos mennesker kan fordelingen etter en intravenøs infusjon beskrives som bifasisk.

I systemisk sirkulasjon bindes takrolimus sterkt til erytrocytter, noe som resulterer i en distribusjonsratio mellom blods- og plasmakonsentrasjoner på ca. 20:1. I plasma bindes takrolimus sterkt til plasmaproteiner (> 98,8 %), hovedsakelig serumalbumin og orosomukoid.

Takrolimus har en utstrakt distribusjon i kroppen. Distribusjonsvolumet ved "steady state" basert på plasmakonsentrasjoner er ca. 1300 liter (friske individer). Tilsvarende verdi basert på bloddata er gjennomsnittlig 47,6 liter.

Biotransformasjon

Takrolimus metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig via cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseres i betydelig grad også i tarmveggen. Det er funnet flere metabolitter. Bare én av metabolittene er vist å ha immunsuppressiv aktivitet *in vitro*, som ligner den for takrolimus. De andre metabolittene har bare svak eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemisk sirkulasjon er bare én av de inaktive metabolittene til stede i lave konsentrasjoner. Metabolittene bidrar derfor ikke til farmakologisk aktivitet av takrolimus.

Eliminasjon

Takrolimus er en forbindelse med lav clearance. Hos friske individer var gjennomsnittlig total "body clearance" estimert fra blodkonsentrasjoner på 2,25 liter/time. Hos voksne pasienter med lever-, nyre- og hjertetransplantasjon er det sett verdier på henholdsvis 4,1 liter/time, 6,7 liter/time og 3,9 liter/time. Faktorer som lav hematokrit og lave proteinnivåer, som fører til en økning i den ubundne fraksjonen av takrolimus, eller kortikosteroidindusert økt metabolisme, er trolig årsaken til de høyere clearanceverdiene som er observert etter en transplantasjon.

Halveringstiden til takrolimus er lang og variabel. Hos friske personer var gjennomsnittlig halveringstid i blod ca. 43 timer. Hos levertransplanterte voksne og barn var gjennomsnittlig halveringstid henholdsvis 11,7 timer og 12,4 timer, sammenlignet med 15,6 timer hos nyretransplanterte voksne. Økte clearanceverdier medvirker til den kortere halveringstiden som er observert hos transplantasjonspasienter.

Etter intravenøs eller peroral administrering av ¹⁴C-merket takrolimus, ble det meste av radioaktiviteten eliminert i feces. Omtrent 2 % av radioaktiviteten ble eliminert via urin. Mindre enn 1 % av uforandret takrolimus ble påvist i urin og feces. Dette indikerer at takrolimus er nesten fullstendig metabolisert før eliminasjon, med gallen som hovedvei for eliminasjon.

Data for barn

Hos barn som hadde gjennomgått levertransplantasjon var gjennomsnittlig peroral biotilgjengelighet av takrolimus (studier med Modigraf granulat) 26 % ± 23 % (individuell variasjon hos barn som har gjennomgått levertransplantasjon var 4-80 %). Data vedrørende peroral biotilgjengelighet for Modigraf ved andre indikasjoner er ikke tilgjengelig.

Etter peroral administrering (0,30 mg/kg/døgn) til barn som hadde gjennomgått levertransplantasjon, ble "steady state" konsentrasjoner av takrolimus oppnådd innen tre dager hos de fleste pasientene. Hos barn som har gjennomgått lever- og nyretransplantasjon er det sett verdier for totalclearance på henholdsvis $2,3 \pm 1,3$ ml/minutt/kg og $2,1 \pm 0,6$ ml/minutt/kg. I begrensede kliniske studier ble det sett stor aldersavhengig variasjon i totalclearance og halveringstid, spesielt i tidlig barndom. Halveringstiden hos barn som har gjennomgått transplantasjon er gjennomsnittlig ca. 12 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nyrer og pankreas var hovedorganene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført hos rotter og bavianer. Hos rotter forårsaket takrolimus toksiske effekter i nervesystemet og øynene. Reversible kardiotoxiske effekter ble observert hos kaniner etter intravenøs administrering av takrolimus.

Ved intravenøs administrering av takrolimus som rask infusjon/bolusinjeksjon i doser på 0,1 til 1,0 mg/kg er det observert QTc-forlengelse hos noen dyrearter. Blodkonsentrasjoner over 150 nanogram/ml ble oppnådd med disse dosene, noe som er mer enn 6 ganger høyere enn høyeste gjennomsnittskonsentrasjon observert med Modigraf ved klinisk transplantasjon.

Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter og kaniner, og var begrenset til doser som viste signifikant toksisitet hos mødrene. Hos rotter ble reproduksjonsfunksjonen hos hunner, inkludert fødsel, svekket ved toksiske doser, og avkommet hadde redusert fødselsvekt, levedyktighet og vekst.

Hos rotter ble det observert en negativ effekt av takrolimus på fertilitet hos hanner, i form av redusert spermantall og -bevegelighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Hypromellose (E 464)
Krysskarmellosenatrium (E 468)

6.2 Uforlikeligheter

Takrolimus er ikke kompatibelt med PVC (polyvinylklorid). Utstyr som brukes for å tilberede og administrere suspensjonen, f.eks. drikkekar, kopper eller slanger, skal ikke inneholde PVC.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Suspensjonen skal administreres umiddelbart etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Doseposer som består av lag av polyetylentereftalat (PET), aluminium (Al) og polyetylen (PE).
Pakningsstørrelser: eske med 50 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/523/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. mai 2009

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Modigraf 0,2 mg granulat til mikstur, suspensjon
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 0,2 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 doseposer med granulat til mikstur, suspensjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Granulatet skal røres ut i vann.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UILØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Suspensjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/523/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

modigraf 0,2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FOLIERT DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Modigraf 0,2 mg granulat til mikstur, suspensjon
takrolimus
oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UILØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Modigraf 1 mg granulat til mikstur, suspensjon
takrolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 doseposer med granulat til mikstur, suspensjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Granulatet skal røres ut i vann.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UILØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Suspensjonen bør administreres umiddelbart etter tilberedning.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/523/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

modigraf 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FOLIERT DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Modigraf 1 mg granulat til mikstur, suspensjon
takrolimus
oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTILØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Modigraf 0,2 mg granulat til mikstur, suspensjon

Modigraf 1 mg granulat til mikstur, suspensjon

takrolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Modigraf er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Modigraf
3. Hvordan du bruker Modigraf
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Modigraf
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Modigraf er og hva det brukes mot

Modigraf inneholder virkestoffet takrolimus. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles immunhemmende midler. Etter at du har fått transplantert et organ (lever, nyre, hjerte), vil kroppens immunsystem prøve å avstøte det nye organet. Modigraf brukes til å kontrollere denne immunreaksjonen og hjelpe kroppen til å godta det transplanterte organet.

Du kan også få behandling med Modigraf dersom du har en avstøtingsreaksjon mot en transplantert lever, nyre, hjerte eller et annet organ, eller dersom du tidligere har fått annen behandling som ikke har virket mot immunreaksjonen etter transplantasjonen.

Modigraf brukes hos voksne og barn.

2. Hva du må vite før du bruker Modigraf

Bruk ikke Modigraf

- hvis du er allergisk overfor takrolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor sirolimus (en annen forbindelse som brukes for å hindre avstøting av det transplanterte organet) eller andre makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Modigraf hvis

- du har eller har hatt leverproblemer.
- du har diaré i mer enn 1 dag.
- du har sterke magesmerter, enten ledsaget av andre symptomer eller ikke, som frysninger, feber, kvalme eller oppkast.
- du får en endring i hjertets elektriske aktivitet som kalles "QT-forlengelse".

Legen din kan finne det nødvendig å justere dosen av Modigraf.

Du bør holde jevnlig kontakt med legen din. Det kan det hende at legen din av og til trenger å gjøre undersøkelser av blod, urin, hjerte og øyne for å kunne fastsette riktig dose av Modigraf.

Unngå å utsette deg for mye sollys eller UV (ultrafiolett)-lys mens du bruker Modigraf. Dette fordi immunhemmende midler som Modigraf kan øke risikoen for hudkreft. Hvis du skal være i solen, bruk beskyttende klær og bruk solbeskyttelse med høy solfaktor.

Andre legemidler og Modigraf

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk av Modigraf anbefales ikke samtidig med ciklosporin (et annet legemiddel som brukes for å hindre avstøting av transplanterte organer).

Mengden av Modigraf i blodet kan påvirkes av andre legemidler du tar, og mengden av andre legemidler i blodet kan påvirkes når du tar Modigraf. Det kan derfor være nødvendig å avbryte, øke eller redusere dosen av Modigraf. Du bør spesielt informere legen dersom du tar eller nylig har tatt følgende legemidler:

- soppmidler og antibiotika, spesielt såkalte makrolidantibiotika som brukes til behandling av infeksjoner, f.eks. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin og rifampicin
- HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), til behandling av HIV-infeksjon
- HCV-proteasehemmere (f.eks. telaprevir, boceprevir), til behandling av hepatitt C-infeksjon
- legemidler til behandling av magesår og syrerfluks (f.eks. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- antiemetika som brukes til behandling av kvalme og oppkast (f.eks. metoklopramid),
- cisaprid eller antacidet magnesium-/aluminiumhydroksid som brukes til behandling av halsbrann
- p-piller, hormonbehandling med etinyløstradiol eller hormonbehandling med danazol
- legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller hjerteproblemer (f.eks. nifedipin, nicardipin, diltiazem og verapamil)
- antiarytmiske legemidler (amiodaron) som brukes for å kontrollere arytmi (ujevn hjerterytme)
- legemidler kjent som "statiner", som brukes til behandling av for høyt kolesterol og fettstoffer (triglyserider)
- fenytoin eller fenobarbital, som brukes til behandling av epilepsi
- kortikosteroidene prednisolon og metylprednisolon, som tilhører gruppen kortikosteroider, som brukes til behandling av betennelser eller for å undertrykke immunsystemet (f.eks. ved avstøting av transplantat)
- nefazodon, som brukes til behandling av depresjon
- urtepreparater som inneholder prikkperikum/johannesurt (*Hypericum perforatum*) eller ekstrakter av *Schisandra sphenanthera*

Informert legen dersom du tar eller får behov for å ta ibuprofen (brukes til å behandle feber, betennelser og smerter), amfotericin B (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner) eller midler som virker mot virus (brukes til å behandle virusinfeksjoner, f.eks. aciklovir). Disse kan forverre problemer med nyrene eller nervesystemet dersom de tas sammen med Modigraf.

Du bør også informere legen dersom du samtidig med Modigraf tar kaliumtilskudd eller visse urindrivende midler som brukes ved hjertesvikt, høyt blodtrykk og nyresykdom (f.eks. amilorid, triamteren eller spironolakton), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs, f.eks. ibuprofen) som brukes mot feber, betennelse og smerte, blodfortynnende midler eller legemidler mot diabetes som tas ved svelging.

Dersom du har behov for å få en vaksine bør du fortell legen dette på forhånd.

Inntak av Modigraf sammen med mat og drikke

Du bør vanligvis ta Modigraf på tom mage eller minst 1 time før eller 2–3 timer etter måltid. Grapefrukt og grapefruktjuice bør unngås når du tar Modigraf siden det kan påvirke nivået av Modigraf i blodet.

Graviditet og amming

Dersom du tar Modigraf mens du er gravid, kan det bli overført til barnet via morkaken. Det kan potensielt påvirke barnets helse eller virke negativt inn på svangerskapsforløpet. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Modigraf går over i morsmelk. Du bør derfor ikke amme mens du bruker Modigraf.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner hvis du føler deg svimmel eller søvning eller har problemer med å se klart etter at du har tatt Modigraf. Disse reaksjonene er mer vanlig hvis du også drikker alkohol.

Modigraf inneholder laktose

Modigraf inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Modigraf

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Modigraf skal forskrives av leger som er spesielt opplært til å behandle transplantasjonspasienter og som har erfaring med bruk av legemidler som demper kroppens immunsystem (immunsuppressiva).

Forsikre deg om at du mottar samme type takrolimus-legemiddel hver gang du henter din resept, med mindre din spesialist innen transplantasjon har bestemt at du skal bytte til et annet takrolimus-legemiddel.

Dette legemidlet skal tas to ganger daglig. Dersom det fysiske utseendet er endret fra det vanlige hvite granulatet, eller dersom instruksjonene vedrørende dose er endret, snakk med legen din eller apotek så snart som mulig for å forsikre deg om at du har fått riktig legemiddel.

Startdosen som gis for å forebygge avstøting av det transplanterte organet fastsettes av legen og beregnes ut fra kroppsvekten din. De første dosene som gis like etter transplantasjonen ligger vanligvis i området 0,075 – 0,30 mg per kg kroppsvekt per dag avhengig av hvilket organ som er transplantert.

Ved behandling av avstøtinger, kan de samme dosene benyttes.

Dosen avhenger av allmenntilstanden din og hvilke andre immunhemmende legemidler du tar.

Barn og ungdom

Barn og ungdom vil få doser av Modigraf beregnet på samme måte som voksne. Generelt behøver barn høyere doser per kg kroppsvekt for å oppnå de samme effektive nivåene i blodet som voksne.

Etter oppstart av behandlingen med Modigraf, vil legen ta hyppige blodprøver av deg for å bestemme den riktige dosen og for å justere dosen av og til. Legen vil vanligvis redusere dosen av Modigraf så snart tilstanden din har stabilisert seg. Legen vil gi deg nøyaktig informasjon om hvor mange doseposer du skal ta.

Du vil ha behov for å ta Modigraf hver dag så lenge du trenger immunhemmende behandling for å unngå avstøting av det transplanterte organet. Du bør holde jevnlig kontakt med legen din.

Modigraf skal tas ved svelging to ganger daglig, vanligvis morgen og kveld. Ta Modigraf på tom mage eller 2–3 timer etter et måltid. Vent minst 1 time til neste måltid.

Hvordan tilberede Modigraf doseposer?

Legen din vil instruere deg om hvor mange doseposer du trenger og hvor mye vann du trenger for å lage en suspensjon. For å måle nøyaktig mengde vann kan du bruke en sprøyte eller en målesylinder.

Hell riktig mengde vann (romtemperert) i et glass eller en kopp, maksimalt 50 ml / 1/2 dl. Sett koppen med vann på en stabil overflate. Du må ikke bruke kopper eller skjeer som er laget av PVC (polyvinylklorid) når du skal ta Modigraf, fordi virkestoffet i Modigraf kan feste seg til PVC.

Åpne forsiktig riktig antall doseposer med f.eks. en saks der de er merket med en pil. Hold den åpnede doseposen mellom tommelen og pekefingeren over koppen, med vann med den åpnede siden av doseposen pekende nedover. Bank forsiktig på den lukkede enden av doseposen og hell innholdet i hver dosepose over i glasset eller koppen med vannet. Du må ikke bruke redskap eller væske for å tømme doseposen. Hvis du følger disse instruksjonene, vil du få korrekt mengde granulat fra doseposen. Det er normalt at noe granulat blir igjen, det er slik doseposen skal fungere.

Rør eller sving forsiktig inntil alt granulat er fullstendig oppslemmet (jevnt blandet med vannet). Suspensjonen kan trekkes opp i en sprøyte eller svelges direkte av pasienten. Væsken har en søt smak. Skyll deretter glasset eller koppen med samme mengde vann og drikk dette også. Væsken skal drikkes umiddelbart etter tillaging.

Dersom du tar for mye av Modigraf

Kontakt legen din eller nærmeste sykehus/legevakt umiddelbart hvis du ved et uhell har fått i deg for mye Modigraf.

Dersom du har glemt å ta Modigraf

Du må ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du har glemt å ta Modigraf, vent til det er tid for neste dose, og fortsett deretter som normalt.

Dersom du avbryter behandling med Modigraf

Dersom du avbryter behandlingen med Modigraf kan det være økt risiko for at det transplanterte organet avstøtes. Du må ikke avbryte behandlingen uten at legen har sagt det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Modigraf minsker kroppens motstandskraft (immunsystemet) som dermed ikke vil være like godt i stand til å bekjempe infeksjoner. Dersom du bruker Modigraf kan du derfor få flere infeksjoner.

Alvorlige bivirkninger kan forekomme og kan omfatte allergiske og anafylaktiske reaksjoner (en svært alvorlig type allergisk reaksjon med besvimelse og pusteproblemer, som krever umiddelbar medisinsk hjelp). Godartede og ondartede svulster er rapportert etter behandling med Modigraf.

Tilfeller med erytroplasi (en svært alvorlig nedgang i antall røde blodceller), agranulocytose (en svært alvorlig nedgang i antall hvite blodceller) og hemolytisk anemi (en nedgang i antall røde blodceller på grunn av økt nedbryting) har blitt rapportert. Det er ikke kjent nøyaktig hvor ofte disse bivirkningene forekommer.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- Økt blodsukker, diabetes mellitus (sukkersyke), økt innhold av kalium i blodet
- Søvnproblemer
- Skjelving, hodepine
- Økt blodtrykk
- Unormale leverfunksjonstester
- Diaré, kvalme
- Nyreproblemer

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- Nedsatt antall blodceller (blodplater, røde eller hvite blodceller), økt antall hvite blodceller, endringer i antall røde blodceller (sees ved blodprøver)
- Nedsatt innhold av magnesium, fosfat, kalium, kalsium eller natrium i blodet, væskeoverskudd, økt innhold av urinsyre eller fettstoffer (lipider) i blodet, nedsatt matlyst, økt surhetsgrad i blodet, andre endringer i saltinnholdet i blodet (sees ved blodprøver)
- Symptomer på angst, forvirring og desorientering, depresjon, endringer i sinnsstemning, mareritt, hallusinasjoner, psykiske lidelser
- Anfall, forstyrret bevissthet, kribling og nummenhet (av og til smertefullt) i hender og føtter, svimmelhet, svekket evne til å skrive, lidelser i nervesystemet
- Uklart syn, økt følsomhet for lys, øyesykdom
- Øresus
- Nedsatt blodgjennomstrømming i blodårene i hjertet, raskere hjerteslag

- Blødning, delvis eller full blokkering av blodårer, nedsatt blodtrykk
- Kort pust, lidelser i åndedrettsvevet i lungene, væskeansamling rundt lungene, halsbetennelse, hoste, influensalignende symptomer
- Mageproblemer slik som betennelse eller sår som fører til magesmerter og diaré, blødninger i magen, betennelse eller sår i munnen, væskeansamling i magen, brekninger, smerter i buken, fordøyelsesproblemer, forstoppelse, luft i magen, metthetsfølelse, løs avføring
- Sykdommer i galleveiene, gulffarget hud på grunn av leverproblemer, skade i vevet i leveren og leverbetennelse
- Kløe, utslett, håravfall, kviser (akne), økt svetting
- Smerter i ledd, armene, beina eller ryggen, muskelspasm
- Nedsatt nyrefunksjon, nedsatt urinproduksjon, minsket eller smertefull vannlating
- Kraftløshet, feber, væskeansamling i kroppen, smerte og ubehag, økt innhold av enzymet alkalisk fosfatase i blodet, vektøkning, forstyrrelser i oppfatning av kroppstemperatur
- Mangelfull funksjon av det transplanterte organet

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- Endringer i blodlevringen, nedsatt antall av alle typer blodceller (sees ved blodprøver)
- Væskemangel, ingen vannlating
- Unormale blodprøveresultater: nedsatt innhold av protein eller sukker, økt innhold av fosfat, økt innhold av enzymet laktatdehydrogenase
- Koma, hjerneblødning, slag, lammelse, hjernesykdom, tale- og språkforstyrrelser, hukommelsesproblemer
- Ugjennomskinnelig øyelinse (grå stær), nedsatt hørsel
- Uregelmessig hjerterytm, hjertestans, nedsettelse av hjertets yteevne, forstyrrelser i hjertemuskelen, forstørret hjertemuskel, hjertebank, unormalt EKG, unormal puls og hjerterytm
- Blodpropp i en vene (blodåre) i armen eller beinet, sjokk
- Pusteproblemer, sykdom i luftveiene, astma
- Stopp i passasjen gjennom tarmen, økt innhold av enzymet amylase i blodet, sure oppstøt, forsinket tømming av magen
- Hudbetennelse, hudsvie i sollys
- Leddplager
- Smertefull menstruasjon og unormal menstruasjonsblødning
- Svikt i flere organer, forkjølelignende sykdom, økt følsomhet for varme og kulde, følelse av trykk i brystet, følelse av å være ansent og annerledes enn ellers, vekttap

Sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 personer):

- Små blødninger i huden som skyldes blodpropp
- Økt stivhet i musklene
- Blindhet, døvhet
- Væskeansamling rundt hjertet
- Akutt åndenød
- Dannelse av svulster i bukspyttkjertelen
- Problemer med blodgjennomstrømmingen i leveren
- Alvorlig sykdom med blemmer på huden, i munnen, øynene og på kjønnsorganene, økt hårvekst
- Tørst, tendens til å falle, følelse av sammensnøring i brystet, minsket bevegelighet, sår

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Muskelsvakhet
- Unormale resultater ved hjerteundersøkelse
- Leversvikt
- Smertefull vannlating med blod i urinen
- Økt mengde fettvev

Barn og ungdom

Barn og ungdom kan få de samme bivirkningene som voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Modigraf

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter ”EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Suspensjonen bør inntas umiddelbart etter tilberedning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Modigraf

- Virkestoff er takrolimus.
Hver dosepose med Modigraf 0,2 mg granulat inneholder 0,2 mg takrolimus (som monohydrat).
Hver dosepose med Modigraf 1 mg granulat inneholder 1 mg takrolimus (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat, hypromellose (E 464) og krysskarmellosenatrium (E 468).

Hvordan Modigraf ser ut og innholdet i pakningen

Modigraf granulat til oral suspensjon er hvitt granulat i doseposer.
Pakninger med 50 doseposer er tilgjengelige.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Astellas Pharma Europe B. V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

Tilvirker

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland
Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España
Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France
Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska
Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland
Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia
Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Κύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Magyarország
Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Malta
E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184

Nederland
Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich
Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska
Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România
S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika
Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland
Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige
Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.