

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Modigraf 0,2 mg granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 0,2 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dospåse innehåller 94,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral suspension.

Vitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna och barn vid njur-, lever- eller hjärttransplantation.

Behandling av transplantatavstötning hos vuxna och barn vid resistens mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen. Modigraf är en beredning av takrolimus i form av ett granulat som tas två gånger dagligen. Behandling med Modigraf kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal.

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Modigraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Modigraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under ”Terapiövervakning”). Vid tydliga kliniska tecken på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation för att säkerställa adekvat exponering av den aktiva substansen under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering med Modigraf (se nedan under ”Terapiövervakning” och avsnitt 5.2).

Modigraf bör inte bytas mot depotkapslar (Advagraf) eftersom kliniskt relevanta skillnader i biotillgänglighet mellan de två beredningsformerna inte kan uteslutas. I allmänhet är ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning riskabelt. Detta kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma beredningsform av takrolimus och den därtill

hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter ett byte från en beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Profylax mot njurtransplantatavstötning

Vuxna

Oral behandling med Modigraf bör påbörjas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, givet uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd, bör intravenös behandling med 0,05-0,10 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) initieras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Barn

En initial oral dosering med 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering, bör en initial intravenös dosering med 0,075-0,100 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) administreras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för takrolimus minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till takrolimusbaserad behandling i kombination med ett annat läkemedel. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot levertransplantatavstötning

Vuxna

Oral behandling med Modigraf bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd, bör intravenös behandling med 0,01-0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) initieras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Barn

En initial oral dosering med 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat i två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering, bör en initial intravenös dosering med 0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) administreras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Dosjustering under den perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för takrolimus minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med takrolimus.

Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot hjärtransplantatavstötning

Vuxna

Modigraf kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med takrolimus) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

Efter antikroppsinduktion bör oral behandling med Modigraf påbörjas med en dos på 0,075 mg/kg/dygn, uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 5 dygn efter avslutad kirurgi när patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) inledas som kontinuerlig 24 timmars infusion.

En alternativ strategi där oralt takrolimus givits inom 12 timmar efter transplantationen har publicerats. Detta tillvägagångssätt användes endast hos patienter utan nedsatt organfunktion (t.ex. nedsatt njurfunktion). I

dessa fall användes en initial oral dos av takrolimus på 2 till 4 mg per dygn i kombination med mykofenolatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

Barn

Takrolimus har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn. Till patienter utan antikroppsinduktion och när takrolimus behandlingen påbörjas intravenöst, rekommenderas en startdos på 0,03-0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) som kontinuerlig intravenös 24 timmars infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15-25 nanogram/ml takrolimus i helblod. Patienter bör överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn med start 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen. Efter antikroppsinduktion, om Modigraf-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade startdosen 0,10-0,30 mg/kg/dygn uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för takrolimus minskar vanligen under perioden efter transplantation. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Överföring mellan Modigraf och Prograf takrolimusberedningar

Hos friska personer var systemexponeringen för takrolimus (AUC) för Modigraf ca 18 % högre än för Prograf kapslar, administrerat som engångsdos. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga avseende användning av Modigraf granulat efter ett tillfälligt byte från Prograf eller Advagraf hos mycket svårt sjuka patienter.

Stabila transplantationspatienter som underhållsbehandlas med Modigraf granulat och som kräver överföring till Prograf kapslar kan föras över på en 1:1 mg:mg basis för den totala dygnsdosen. Om samma dosering inte är möjlig, bör den totala dygnsdosen för Prograf avrundas uppåt till närmsta möjliga mängd, med den högre dosen given på morgonen och den lägre dosen på kvällen.

Likaså, vid överföring av patienter från Prograf kapslar till Modigraf granulat bör den totala dygnsdosen av Modigraf överensstämja med den totala dygnsdosen av Prograf. Om överföringen på basis av administrering av lika stora mängder inte är möjlig, bör den totala dygnsdosen av Modigraf avrundas nedåt till den närmaste möjliga totala dygnsdosen med dospåsar 0,2 mg och 1 mg. Den totala dygnsdosen av Modigraf granulat bör administreras i 2 lika stora doser. Om lika stora doser inte är möjligt, bör den högre dosen administreras på morgonen och den lägre dosen på kvällen. Delmängder ur Modigraf dospåsar får inte användas.

Exempel: Den totala dygnsdosen av Prograf kapslar ges som 1 mg på morgonen och 0,5 mg på kvällen. Den totala dygnsdosen av Modigraf är då 1,4 mg, uppdelat som 0,8 mg på morgonen och 0,6 mg på kvällen.

Dalvärdena för takrolimus skall mätas före överföring och inom 1 vecka efter överföring. Dosjusteringar skall göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Behandling med takrolimus insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättandet. I kliniskt bruk har takrolimusbaserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av transplantatavstötning

Ökade doser av takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korta behandlingsperioder med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Modigraf dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation – vuxna och barn

Vid överföring från andra immunsuppressiva till Modigraf två gånger dagligen, bör behandlingen påbörjas med den orala initialdos som rekommenderas vid primär immunsuppression.

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation – vuxna och barn

Hos vuxna patienter som överförs till Modigraf bör en oral startdos på 0,15 mg/kg/dygn ges uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Hos barn som överförs till takrolimus bör en oral startdos på 0,20-0,30 mg/kg/dygn ges uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

Doseringsrekommendationerna vid lung-, pankreas- eller tarmtransplantationer baseras på begränsade data från prospektiva kliniska prövningar med Prograf beredningar. Prograf har använts hos lungtransplanterade patienter med en oral startdos på 0,10–0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral startdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral startdos på 0,3 mg/kg/dygn.

Terapiövervakning

Dosen skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient med hjälp av monitorering av dalvärden för takrolimus i helblod.

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis, övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{12}) och systemexponeringen (AUC_{0-12}) är likvärdigt för de två beredningsformerna av Modigraf granulat och Prograf kapslar.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under perioden efter transplantation. Dalvärdena för takrolimus skall bestämmas ca 12 timmar efter den senaste dosen med Modigraf granulat, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantationen, följt av periodvis monitorering vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall monitoreras minst två gånger per vecka under tiden närmast efter transplantationen och sedan periodvis vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant vid kliniska tecken på toxicitet eller akut avstötning, efter överföring från Modigraf granulat till Prograf kapslar, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance, kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering av Modigraf doseringsregim (se avsnitt 5.2).

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 nanogram/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms. Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 nanogram/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 nanogram/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 nanogram/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla rekommenderade dalvärden för takrolimus i blod.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

Jämfört med kaukasier, kan svarta patienter behöva högre doser av takrolimus för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Kön

Det finns inga bevis för att manliga och kvinnliga patienter skulle kräva olika doser för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Äldre patienter

Det finns för närvarande inga belägg för att dosjustering krävs hos äldre människor.

Barn

I allmänhet behöver barn doser som är 1,5-2 gånger högre än vuxna för att uppnå samma blodkoncentrationer.

Administreringssätt

Behandling med takrolimus påbörjas allmänt med oral administrering. Vid behov, kan doseringen påbörjas med Modigraf granulat löst i vatten, via en nasogastrisk sond.

Den orala dygnsdosen av Modigraf bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Modigraf granulat skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2).

Den dos som krävs beräknas utifrån patientens vikt med användning av lägsta möjliga antal dospåsar. 2 ml vatten (rumstempererat) skall användas per 1 mg takrolimus för beredning av suspension (upp till ett maximum av 50 ml, beroende på kroppsvikt) i en kopp. Material som innehåller polyvinylklorid (PVC) skall inte användas (se avsnitt 6.2). Tillsätt granulatet till vattnet och rör om. Man bör inte använda någon vätska eller utensilier för att tömma dospåsarna. Suspensionen kan sugas upp via en spruta eller sväljas direkt av patienten. Därefter sköljs koppen en gång med samma mängd vatten och vätskan intas av patienten. Suspensionen skall administreras omedelbart efter färdigställandet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot andra makrolider.

4.4 Varningar och försiktighet

Inga säkerhetsdata finns tillgängliga avseende användning av Modigraf efter en temporär överföring från Prograf eller Advagraf hos svårt sjuka patienter.

Modigraf bör inte bytas mot Advagraf eftersom kliniskt relevanta skillnader i biotillgänglighet mellan de två beredningsformerna inte kan uteslutas. Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma beredningsform av takrolimus och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga perioden efter transplantation: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fasteblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimusnivåerna i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med Modigraf på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer av tacrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet bör iakttas när takrolimus ges till patienter som tidigare behandlats med ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Vid vissa kombinationer av takrolimus med läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt 4.5).

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination, och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, särskilt unga barn och de som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Modigraf-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de Pointes*. Försiktighet bör iakttas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iakttas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Modigraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Liksom för andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt 4.8).

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponeringen för solljus och UV-ljus begränsas genom användning av täckande klädsel och solskyddsmedel med hög skyddsfaktor, på grund av den möjliga risken för maligna hudförändringar.

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Modigraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symtom.

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, krampanfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ren erythrocytaplasi

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Hos alla patienterna rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

Särskilda patientgrupper

Erfarenheterna från behandling av icke-kaukasiska patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. omtransplantation, påvisade panelreaktiva antikroppar, PRA) är begränsade.

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Modigraf granulat innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av substanser som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus.

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdosereringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Uttalade interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itraconazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) eller HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimus metabolismen: bromokriptin, dapson, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenvytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, tamoxifen, troleandomycin.

Grapefruktjuice har rapporterats öka blodnivån för takrolimus och bör därför undvikas.

Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-metabolismen av takrolimus och därigenom öka koncentrationerna av takrolimus i helblod.

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

Takrolimus har en omfattande bindning till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser, som är kända för att ha en hög affinitet till plasmaproteiner, bör övervägas (t.ex. NSAID, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Andra möjliga interaktioner som kan öka systemexponeringen för takrolimus är prokinetiska medel (såsom metoklopramid och cisaprid), cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

CYP3A4-inducere, som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

Uttalade interaktioner har observerats med rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) som kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats för fenobarbital. Underhållsdoser av kortikosteroider har visats minska blodnivåerna av takrolimus.

Högdoserat prednisolon eller metylprednisolon som administreras för behandling av akut avstötning har en potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har en potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurexperimentella data har visat att takrolimus kan tänkas minska clearance och öka halveringstiderna för pentobarbital och fenazon.

Andra interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan förstärka dessa effekter (t.ex. aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, trimetoprim/sulfametoxazol, NSAID läkemedel, ganciklovir eller aciklovir).

Förstärkt nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen tillsammans med takrolimus.

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar över placentan. Begränsad information från mottagare av transplanterat visar inte på någon ökad risk för skadlig påverkan på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga.

Takrolimusbehandling kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (<37 veckor) (incidens: 66 av 123 födselar, d.v.s. 53,7 %; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födelsevikt för sin gestationsålder) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidens 8 av 111 nyfödda, dvs 7,2 %), som emellertid normaliseras spontant.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3). Takrolimus påverkar manlig fertilitet hos råtta (se avsnitt 5.3)

Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får takrolimus.

Fertilitet

Negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Takrolimus kan ge synstörningar och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas om takrolimus används tillsammans med alkohol.

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen vid användning av immunsuppressiva medel är ofta svår att fastställa beroende på den bakomliggande sjukdomen och samtidigt bruk av andra läkemedel.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekommer hos > 10 % av patienterna) är tremor, nedsatt njurfunktion, hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi, infektioner, hypertoni och sömnsvårigheter.

Lista på biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ofta hos patienter som behandlas med takrolimus ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer). Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

Nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion, har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Modigraf.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för utveckling av tumörer. Både benigna och maligna tumörer inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och hudmaligniteter har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala analyser av röda blodkroppar, leukocytos
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, pancytopeni, neutropeni, onormala koagulations- och blödningsanalyser
Sällsynta:	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocytaplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet

sällsynta:	hirsutism
------------	-----------

Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi
vanliga:	metabolisk acidosis, andra elektrolytrubbningar, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, minskad aptit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi
mindre vanliga:	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiska störningar

mycket vanliga:	sömnsvårigheter
vanliga:	förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom, hallucinationer, psykiska sjukdomar, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar
mindre vanliga:	psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	huvudvärk, tremor
vanliga:	Rubbningar i nervsystemet, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga
mindre vanliga:	encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovasculära incidenter, koma, tal- och språkavvikelse, förlamning och pares, amnesi
sällsynta:	Hypertoni
mycket sällsynta:	myasteni

Ögon

vanliga:	ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi
mindre vanliga:	katarakt
sällsynta:	blindhet

Öron och balansorgan

vanliga:	tinnitus
mindre vanliga:	hypoacusis
sällsynta:	neurosensorisk dövhet
mycket sällsynta:	nedsatt hörsel

Hjärtat

vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
----------	---

mindre vanliga: hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopati, kammarhypertrofi, hjärtklappning
sällsynta: perikardiell utgjutning
mycket sällsynta: *Torsades de Pointes*

Blodkärl

mycket vanliga: hypertoni
vanliga: tromboemboliska och ischemiska tillstånd, vaskulär hypotoni, blödning, perifera blodkärlsjukdomar
mindre vanliga: djupa ventromboser i ben eller armar, chock, infarkt

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

vanliga: sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleuraexudat, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer
mindre vanliga: andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
sällsynta: andnödssyndrom (ARDS)

Magtarmkanalen

mycket vanliga: diarré, illamående
vanliga: gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärter, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring
mindre vanliga: akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofagal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken
sällsynta: pseudocyster i pankreas, subileus

Lever och gallvägar

vanliga: gallgångssjukdom, hepatocellulär skada och hepatit, kolestas och gulsot
sällsynta: venös ocklusiv leversjukdom, leverartärtrombos
mycket sällsynta: leversvikt

Hud och subkutan vävnad

vanliga: utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning
mindre vanliga: dermatit, fotosensitivitet
sällsynta: toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga: artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i armar eller ben
mindre vanliga: ledsjukdomar
Sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

mycket vanliga: nedsatt njurfunktion
vanliga: njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurkanalerna, rubbningar i urinvägarna, oliguri, symtom i urinblåsa eller urinrör
mindre vanliga: hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri
mycket sällsynta: nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga: febersjukdomar, smärta och obehag, tillstånd med asteni, ödem, störd

mindre vanliga:	uppfattning om kroppstemperaturen influenسالiknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multiorgansvikt, tryck över bröstet, temperaturintolerans
sällsynta:	fall, sår, tryck över bröstet, törst
mycket sällsynta:	ökad fettvävnad

Undersökningar

mycket vanliga:	onormala leverfunktionstester
vanliga:	ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
mindre vanliga:	ökad blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktnedgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
mycket sällsynta:	onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

vanliga:	Nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

Rapporter om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt överväga läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet](#), listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Flera fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjd blodurea och serumkreatininkoncentration, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symptomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I några fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller hemodiafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan magsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (t.ex. medicinskt kol) vara av värde, om det genomförs kort tid efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12), vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal lymfokingener.

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*. Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplanterat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcellberoende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin 2, -3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin 2-receptorn.

Klinisk effekt och säkerhet när takrolimus givits två gånger dagligen vid andra primära organtransplantationer

I prospektiva publicerade studier har oralt takrolimus (givet som Prograf kapslar) studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter

pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos oralt takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effekresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

I en interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Patientöverlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus- och 83 % i ciklosporingruppen.

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till rekommenderade dalvärden på 10 till 20 nanogram/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83 % i takrolimus- och 71 % i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstötningfrekvensen per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimus (0,85 episoder) än i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Obliterativ bronkiolit utvecklades hos 21,7 % av patienterna i takrolimusgruppen jämfört med 38,0 % av patienterna i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant fler ciklosporinbehandlade patienter ($n = 13$) krävde överföring till takrolimus än takrolimusbehandlade patienter som krävde överföring till ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$).

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporingrupp. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 nanogram/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %). De 3 studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades patienterna till takrolimus ($n = 103$) eller till ciklosporin ($n = 102$). Den initiala orala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 nanogram/ml vid dag 5 och 5 till 10 nanogram/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av oralt takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin 2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 nanogram/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt.

Modigraf granulat är en beredningsform med omedelbar frisättning av takrolimus för dosering två gånger dagligen.

Efter oral administrering av Modigraf granulat erhålls maximal blodkoncentration (C_{\max}) av takrolimus i genomsnitt på ca 2 till 2,5 timmar.

Absorptionen av takrolimus varierar. Resultat från en engångsdos bioekvivalensstudie med vuxna friska frivilliga försökspersoner visar att Modigraf granulat var ca 20 % mer biotillgängliga än Prograf kapslar. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus (undersökt för Prograf kapsel beredningen) är 20–25 % (individuell spridning hos vuxna patienter 6–43 %, hos njurtransplanterade barn 3–77 %). Den orala biotillgängligheten för takrolimus är lägre när det ges efter en måltid.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet och därför kan behandling med Modigraf granulat påbörjas oralt.

Hos vissa patienter förfaller absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva.

Absorptions hastigheten och absorptionsgraden för takrolimus är störst under fastande förhållanden. Närvaro av föda minskar både hastigheten och omfattningen av absorptionen av takrolimus och effekten är mest uttalad efter en fettrik måltid. Effekten av en kolhydratrik måltid är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplantationspatienter minskade den orala biotillgängligheten när takrolimus gavs efter en måltid med måttligt fetthinnehåll (34 % av kalorierna). Minskningar i AUC (27 %) och C_{\max} (50 %), och ökning i t_{\max} (173 %) var tydliga i helblod.

I en studie på stabila njurtransplantationspatienter som gavs takrolimus direkt efter en kontinental standardfrukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad. Minskningarna i AUC (2 till 12 %) och C_{\max} (15 till 38 %) och ökningen i t_{\max} (38 till 80 %) i helblod var uppenbara.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady state för Modigraf.

Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution

Blodkoncentrationen av takrolimus har ett bifasiskt förlopp efter intravenös infusion hos människa.

Takrolimus är starkt bundet till erythrocyter i systemcirkulationen, vilket resulterar i förhållandet helblod/plasma ca 20:1. Takrolimus har hög plasmaproteinbindningsgrad (>98,8 %) och binds huvudsakligen till serumalbumin och alfa-1-syraglykoprotein.

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalt kroppsclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalt kroppsclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 timmar

respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till de kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före eliminering och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

Pediatriska data

Hos levertransplanterade barn är den genomsnittliga orala biotillgängligheten av takrolimus (undersökt med Modigraf granulat) 26 % ± 23 % (individuell spridning hos levertransplanterade barn 4 – 80 %). Data avseende oral biotillgänglighet av Modigraf för andra indikationer saknas.

Efter oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till levertransplanterade barn uppnåddes steady state koncentrationer av takrolimus inom 3 dagar hos majoriteten av patienterna.

Hos lever- och njurtransplanterade barn har värden för totalt kroppsclarence på $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg respektive $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg setts. Stora åldersberoende variationer i totalt kroppsclarence och halveringstider har setts, framför allt i yngre åldrar, i ett begränsat antal kliniska prövningar med barn. Halveringstiden hos transplanterade barn är ca 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råtta och babian. Hos råtta gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

När Takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0.1 till 1.0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 nanogram/ml vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärdet av koncentrationerna som observerats med Modigraf i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos honråtta sågs nedsatt reproduktion inklusive minskat antal födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt.

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Kroskarmellosnatrium (E468)

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC (polyvinylklorid) plast. Drickskärl, koppar, slangar och annan utrustning som används för att färdigställa och administrera suspensionen får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Suspensionen bör administreras omedelbart efter färdigställandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar bestående av skikt av polyetentereftalat (PET), aluminium (Al) och polyeten (PE).

Förpackningsstorlek: Kartong innehållande 50 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/523/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 maj 2009

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Modigraf 1 mg granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dospåse innehåller 473 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral suspension.

Vitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot transplantatavstötning hos vuxna och barn vid njur-, lever- eller hjärttransplantation.

Behandling av transplantatavstötning hos vuxna och barn vid resistens mot behandling med andra immunsuppressiva läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast läkare med erfarenhet av immunsuppressiv terapi och vård av organtransplanterade patienter skall förskriva detta läkemedel och initiera ändringar i den immunsuppressiva behandlingen. Modigraf är en beredning av takrolimus i form av ett granulat som tas två gånger dagligen. Behandling med Modigraf kräver noggranna kontroller av adekvat utbildad och utrustad personal.

Dosering

De nedan angivna initialdoserna är avsedda endast som en vägledning. Modigraf ges rutinmässigt tillsammans med andra immunsuppressiva medel under den initiala postoperativa perioden. Dosen kan variera beroende på vald immunsuppressiv regim. Dosen för Modigraf skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans hos varje enskild patient och med hjälp av övervakning av blodkoncentrationer (se nedan under ”Terapiövervakning”). Vid tydliga kliniska tecken på avstötning bör man överväga en ändring i den immunsuppressiva regimen.

Noggrann och frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantation för att säkerställa adekvat exponering av den aktiva substansen under perioden direkt efter transplantation. Eftersom takrolimus är en substans med lågt clearance kan det ta flera dagar innan steady state erhålls efter dosjustering med Modigraf (se nedan under ”Terapiövervakning” och avsnitt 5.2).

Modigraf bör inte bytas mot depotkapslar (Advagraf) eftersom kliniskt relevanta skillnader i biotillgänglighet mellan de två beredningsformerna inte kan uteslutas. I allmänhet är ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning riskabelt. Detta kan leda till avstötning av det transplanterade organet eller ökad biverkningsincidens, inklusive över- eller underimmunsuppression, på grund av kliniskt relevanta skillnader i den systemiska exponeringen för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma beredningsform av takrolimus och den därtill

hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.4 och 4.8). Efter ett byte från en beredningsform till en annan, måste terapeutisk övervakning ske och dosjustering göras, för att försäkra sig om att systemexponeringen för takrolimus bibehålls.

Profylax mot njurtransplantatavstötning

Vuxna

Oral behandling med Modigraf bör påbörjas med 0,20–0,30 mg/kg/dygn, givet uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 24 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd, bör intravenös behandling med 0,05-0,10 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) initieras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Barn

En initial oral dosering med 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering, bör en initial intravenös dosering med 0,075-0,100 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) administreras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för takrolimus minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till takrolimus-baserad behandling i kombination med ett annat läkemedel. Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot levertransplantatavstötning

Vuxna

Oral behandling med Modigraf bör påbörjas med 0,10-0,20 mg/kg/dygn, uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas ca 12 timmar efter avslutad kirurgi.

Om dosen inte kan administreras oralt på grund av patientens kliniska tillstånd, bör intravenös behandling med 0,01-0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) initieras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Barn

En initial oral dosering med 0,30 mg/kg/dygn bör administreras uppdelat i två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Om patientens kliniska tillstånd förhindrar oral dosering, bör en initial intravenös dosering med 0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) administreras som en kontinuerlig 24 timmars infusion.

Dosjustering under den perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för takrolimus minskas vanligen under perioden efter transplantation. I vissa fall är det möjligt att sätta ut annan samtidig immunsuppressiv behandling, vilket leder till monoterapi med takrolimus.

Förbättringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Profylax mot hjärtransplantatavstötning

Vuxna

Modigraf kan användas tillsammans med antikroppsinduktion (som medger senare start av behandlingen med takrolimus) eller alternativt utan antikroppsinduktion hos kliniskt stabila patienter.

Efter antikroppsinduktion bör oral behandling med Modigraf påbörjas med en dos på 0,075 mg/kg/dygn, uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll). Administreringen bör påbörjas inom 5 dygn efter avslutad kirurgi när patientens kliniska tillstånd har stabiliserats. Om dosen inte kan ges oralt på grund av patientens kliniska tillstånd bör intravenös behandling med 0,01 till 0,02 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) inledas som kontinuerlig 24 timmars infusion.

En alternativ strategi där oralt takrolimus givits inom 12 timmar efter transplantationen har publicerats. Detta tillvägagångssätt användes endast hos patienter utan nedsatt organfunktion (t.ex. nedsatt njurfunktion). I

dessa fall användes en initial oral dos av takrolimus på 2 till 4 mg per dygn i kombination med mykofenolatmofetil och kortikosteroider eller i kombination med sirolimus och kortikosteroider.

Barn

Takrolimus har använts med eller utan antikroppsinduktion vid hjärttransplantation hos barn. Till patienter utan antikroppsinduktion, och när takrolimus behandlingen påbörjas intravenöst, rekommenderas en startdos på 0,03-0,05 mg/kg/dygn (med Prograf 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning) som kontinuerlig intravenös 24 timmars infusion för att erhålla en önskad koncentration på 15-25 nanogram/ml takrolimus i helblod. Patienter bör överföras till oral behandling så snart detta är kliniskt möjligt. Den första orala dosen bör vara 0,30 mg/kg/dygn med start 8 till 12 timmar efter utsättning av den intravenösa behandlingen. Efter antikroppsinduktion, om Modigraf-behandlingen påbörjas oralt, är den rekommenderade startdosen 0,10-0,30 mg/kg/dygn uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Dosjustering under perioden efter transplantation hos vuxna och barn

Doserna för takrolimus minskar vanligen under perioden efter transplantation. Förändringar i patientens tillstånd efter transplantationen kan förändra farmakokinetiken hos takrolimus och kan kräva ytterligare dosjusteringar.

Överföring mellan Modigraf och Prograf takrolimus-beredningar

Hos friska personer var systemexponeringen för takrolimus (AUC) för Modigraf ca 18 % högre än för Prograf kapslar, administrerat som engångsdos. Inga säkerhetsdata finns tillgängliga avseende användning av Modigraf granulat efter ett tillfälligt byte från Prograf eller Advagraf hos mycket svårt sjuka patienter.

Stabila transplantationspatienter som underhållsbehandlas med Modigraf granulat och som kräver överföring till Prograf kapslar kan föras över på en 1:1 mg:mg basis för den totala dygnsdosen. Om samma dosering inte är möjlig, bör den totala dygnsdosen för Prograf avrundas uppåt till närmsta möjliga mängd, med den högre dosen given på morgonen och den lägre dosen på kvällen.

Likaså, vid överföring av patienter från Prograf kapslar till Modigraf granulat bör den totala dygnsdosen av Modigraf överensstämja med den totala dygnsdosen av Prograf. Om överföringen på basis av administrering av lika stora mängder inte är möjlig, bör den totala dygnsdosen av Modigraf avrundas nedåt till den närmaste möjliga totala dygnsdosen med dospåsar 0,2 mg och 1 mg. Den totala dygnsdosen av Modigraf granulat bör administreras i 2 lika stora doser. Om lika stora doser inte är möjligt, bör den högre dosen administreras på morgonen och den lägre dosen på kvällen. Delmängder ur Modigraf dospåsar får inte användas.

Exempel: Den totala dygnsdosen av Prograf kapslar ges som 1 mg på morgonen och 0,5 mg på kvällen. Den totala dygnsdosen av Modigraf är då 1,4 mg, uppdelat som 0,8 mg på morgonen och 0,6 mg på kvällen.

Dalvärdena för takrolimus skall mätas före överföring och inom 1 vecka efter överföring. Dosjusteringar skall göras för att säkerställa att liknande systemexponering upprätthålls.

Överföring från ciklosporin till takrolimus

Försiktighet skall iaktas när patienter överförs från ciklosporin till takrolimusbaserad terapi (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus rekommenderas inte. Behandling med takrolimus insätts först efter bedömning av ciklosporinkoncentrationen i blod och patientens kliniska tillstånd. Vid förhöjda blodkoncentrationer av ciklosporin bör man avvakta med insättandet. I kliniskt bruk har takrolimus-baserad behandling insatts 12-24 timmar efter den sista ciklosporindosen. Ciklosporinkoncentrationerna i blod bör följas efter överföring eftersom clearance för ciklosporin kan påverkas.

Behandling av transplantatavstötning

Ökade doser av takrolimus, tillägg av kortikosteroidbehandling och insättning av korta behandlingsperioder med mono-/polyklonala antikroppar har alla använts för att hantera avstötningsepisoder. Vid tecken på toxicitet, såsom allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.8), kan Modigraf dosen behöva minskas.

Behandling av transplantatavstötning efter njur- eller levertransplantation – vuxna och barn

Vid överföring från andra immunsuppressiva till Modigraf två gånger dagligen bör behandlingen påbörjas med den orala initialdos som rekommenderas vid primär immunsuppression.

Behandling av transplantatavstötning efter hjärttransplantation – vuxna och barn

Hos vuxna patienter som överförs till Modigraf bör en oral startdos på 0,15 mg/kg/dygn ges uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Hos barn som överförs till takrolimus bör en oral startdos på 0,20-0,30 mg/kg/dygn ges uppdelat på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Behandling av transplantatavstötning efter andra organtransplantationer

Doseringsrekommendationerna vid lung-, pankreas- eller tarmtransplantationer baseras på begränsade data från prospektiva kliniska prövningar med Prograf beredningar. Prograf har använts hos lungtransplanterade patienter med en oral startdos på 0,10 – 0,15 mg/kg/dygn, hos pankreastransplanterade patienter med en oral startdos på 0,2 mg/kg/dygn och vid tarmtransplantation med en oral startdos på 0,3 mg/kg/dygn.

Terapiövervakning

Dosen skall primärt baseras på klinisk bedömning av avstötning och tolerans för varje enskild patient med hjälp av monitorering av dalvärden för takrolimus i helblod.

Som hjälp för optimering av dosen finns flera immunologiska metoder för bestämning av takrolimuskoncentrationer i helblod tillgängliga. Vid jämförelse av koncentrationer i publicerad litteratur med individuella värden erhållna vid kliniskt bruk bör man vara försiktig och känna till de använda analysmetoderna. I nuvarande klinisk praxis, övervakas koncentrationerna i helblod med immunologiska bestämningsmetoder. Sambandet mellan dalvärdena för takrolimus (C_{12}) och systemexponeringen (AUC_{0-12}) är likvärdigt för de två beredningsformerna av Modigraf granulat och Prograf kapslar.

Kontroll av dalvärden för takrolimuskoncentrationerna i blodet rekommenderas under perioden efter transplantation. Dalvärdena för takrolimus skall bestämmas ca 12 timmar efter den senaste dosen med Modigraf granulat, alldeles före nästa dos. Frekvent monitorering av dalvärdena för takrolimus rekommenderas under de första två veckorna efter transplantationen, följt av periodvis monitorering vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall monitoreras minst två gånger per vecka under tiden närmast efter transplantationen och sedan periodvis vid underhållsbehandling. Dalvärdena för takrolimus i blod skall också monitoreras noggrant vid kliniska tecken på toxicitet eller akut avstötning, efter överföring från Modigraf granulat till Prograf kapslar, dosjustering, ändringar i immunsuppressiv regim, eller vid samtidig administrering av substanser som kan ändra takrolimuskoncentrationerna i helblod (se avsnitt 4.5). Kontrollfrekvensen för koncentrationsbestämning i blodet bestäms av det kliniska behovet. I och med att takrolimus är en substans med lågt clearance, kan det ta flera dagar innan önskat steady state erhålls efter dosjustering av Modigraf doseringsregim (se avsnitt 5.2).

Data från kliniska studier tyder på att en majoritet av patienterna kan behandlas tillfredsställande om dalvärden för takrolimus hålls vid under 20 nanogram/ml. Det är nödvändigt att ta hänsyn till patientens kliniska tillstånd när nivåerna i helblod bedöms. Vid kliniskt bruk har dalvärdena i helblod varit inom intervallen 5-20 nanogram/ml hos levertransplantationspatienter och 10-20 nanogram/ml hos njur- och hjärttransplantationspatienter under perioden direkt efter transplantation. Därefter, vid underhållsbehandling har koncentrationerna i blodet vanligen varit inom intervallet 5-15 nanogram/ml hos lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla rekommenderade dalvärden för takrolimus i blod.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom farmakokinetiken hos takrolimus inte påverkas av njurfunktionen (se avsnitt 5.2), är dosjustering inte nödvändig, men eftersom takrolimus är potentiellt nefrotiskt bör njurfunktionen övervakas noggrant (inklusive fortlöpande bestämning av serumkreatininkoncentrationerna, beräkning av kreatininclearance och övervakning av urinflöde).

Ras

Jämfört med kaukasier, kan svarta patienter behöva högre doser av takrolimus för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Kön

Det finns inga bevis för att manliga och kvinnliga patienter skulle kräva olika doser för att erhålla likvärdiga dalvärden.

Äldre patienter

Det finns för närvarande inga belägg för att dosjustering krävs hos äldre människor.

Barn

I allmänhet behöver barn doser som är 1,5-2 gånger högre än vuxna för att uppnå samma blodkoncentrationer.

Administreringssätt

Behandling med takrolimus påbörjas i allmänt med oral administrering. Vid behov, kan doseringen påbörjas med Modigraf granulat löst i vatten, via en nasogastrisk sond.

Den orala dygnsdosen av Modigraf bör delas upp på två doseringstillfällen (t.ex. morgon och kväll).

Modigraf granulat skall normalt ges på tom mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter en måltid för att erhålla maximal absorption (se avsnitt 5.2).

Den dos som krävs beräknas utifrån patientens vikt med användning av lägsta möjliga antal dospåsar. 2 ml vatten (rumstempererat) skall användas per 1 mg takrolimus för beredning av suspension (upp till ett maximum av 50 ml, beroende på kroppsvikt) i en kopp. Material som innehåller polyvinylklorid (PVC) skall inte användas (se avsnitt 6.2). Tillsätt granulatet till vattnet och rör om. Man bör inte använda någon vätska eller utensilier för att tömma dospåsarna. Suspensionen kan sugas upp via en spruta eller sväljas direkt av patienten. Därefter sköljs koppen en gång med samma mängd vatten och vätskan intas av patienten. Suspensionen skall administreras omedelbart efter färdigställandet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot takrolimus eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot andra makrolider.

4.4 Varningar och försiktighet

Inga säkerhetsdata finns tillgängliga avseende användning av Modigraf efter en temporär överföring från Prograf eller Advagraf hos svårt sjuka patienter.

Modigraf bör inte bytas mot Advagraf eftersom kliniskt relevanta skillnader i biotillgänglighet mellan de två beredningsformerna inte kan uteslutas. Felmedicinering, inklusive ovarsamt, oavsiktligt eller oövervakat byte mellan takrolimusberedningar med direkt respektive fördröjd frisättning, har setts. Detta har lett till allvarliga biverkningar, inklusive avstötning av det transplanterade organet och andra biverkningar som kan vara en följd av antingen under- eller överexponering för takrolimus. Patienter bör bibehålla behandling med samma beredningsform av takrolimus och den därtill hörande doseringsregimen. Byte av beredningsform och ändringar i doseringsregimen bör bara ske under noggrann övervakning av transplantationspecialist (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Regelbundna kontroller skall göras av följande variabler under den tidiga perioden efter transplantation: blodtryck, EKG, neurologisk status och synstatus, fasteblodsockernivåer, elektrolyter (speciellt kalium), lever- och njurfunktionstester, hematologiska parametrar, koagulationsvärden samt plasmaproteinbestämningar. Vid kliniskt relevanta avvikelser skall justering av den immunsuppressiva terapin övervägas.

När läkemedelssubstanser med interaktionspotential (se avsnitt 4.5), särskilt kraftiga CYP3A4-inhibitorer (såsom telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, telitromycin och klaritromycin) eller CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin och rifabutin), kombineras med takrolimus, bör takrolimusnivåerna i blodet övervakas för att vid behov justera takrolimusdosen så att en likvärdig takrolimusexponering bibehålls.

Växtbaserade produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller andra växtbaserade produkter skall undvikas under behandling med Modigraf på grund av risken för interaktioner som kan leda till antingen minskade blodkoncentrationer av takrolimus och minskad klinisk effekt av takrolimus eller en ökning av blodkoncentrationer för takrolimus och risk för takrolimus toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med ciklosporin och takrolimus bör undvikas och försiktighet bör iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare behandlats med ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Vid vissa kombinationer av takrolimus med läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska, kan dessa effekter förstärkas (se avsnitt 4.5).

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination, och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas.

Gastrointestinal sjukdom

Gastrointestinal perforation har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Gastrointestinal perforation är en medicinsk nödsituation som kan leda till allvarligt eller livshotande tillstånd. Vid symptom på misstänkt gastrointestinal perforation bör övervägning av lämplig behandling omedelbart vidtagas.

Eftersom takrolimusnivåerna i blodet kan förändras signifikant vid diarré, rekommenderas extra uppföljning av takrolimuskoncentrationerna under episoder av diarré.

Hjärtsjukdom

Kammarhypertrofi och/eller septumhypertrofi, vilket rapporterats som kardiomyopati, har rapporterats i sällsynta fall. I flertalet fall har tillståndet varit reversibelt och har förekommit då dalvärdena för takrolimus i blodet varit långt över rekommenderade maximala värden. Andra faktorer som observerats öka risken för dessa kliniska tillstånd inkluderar existerande hjärtsjukdom, bruk av kortikosteroider, hypertoni, nedsatt njur- eller leverfunktion, infektioner, vätskeretention och ödem. Således bör högriskpatienter, särskilt unga barn och de som får avsevärd immunsuppression kontrolleras t.ex. med ekokardiografi eller EKG före och efter transplantation (t.ex. initialt vid 3 månader och sedan 9-12 månader efter transplantation). Om förändringar uppstår bör reduktion av Modigraf-dosen eller byte av behandling till annat immunsuppressivt medel övervägas. Takrolimus kan förlänga QT-intervallet och kan orsaka *Torsades de Pointes*. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning, hos patienter med historik av eller misstänkt medfödd QT-förlängning, kronisk hjärtinsufficiens, bradyarytmier och elektrolytrubbningar. Försiktighet skall också iaktas hos patienter som diagnostiserats med eller misstänks ha medfödd långt QT-syndrom eller förvärvat QT-förlängning eller hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel kända för att orsaka förlängning av QT-intervallet, orsaka elektrolytrubbningar eller kända för att öka takrolimusexponeringen (se avsnitt 4.5).

Lymfoproliferativa sjukdomar och maligniteter

Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa sjukdomar har rapporterats hos patienter i samband med behandling med takrolimus (se avsnitt 4.8). Samtidig behandling med immunsuppressiva läkemedel såsom antilymfocytantikroppar (t.ex. basiliximab, daclizumab) ökar risken för EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negativa patienter har rapporterats ha ökad risk för utveckling av lymfoproliferativa sjukdomar. EBV-VCA-serologin bör därför kontrolleras hos denna patientgrupp innan behandling med Modigraf påbörjas. Under behandlingen rekommenderas noggrann kontroll med EBV-PCR. Positivt EBV-PCR kan kvarstå under månader och är i sig inte indikativt för lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom.

Liksom för andra potenta immunsuppressiva substanser är risken för sekundär cancer okänd (se avsnitt 4.8).

Liksom vid behandling med andra immunsuppressiva läkemedel bör exponeringen för solljus och UV-ljus begränsas genom användning av täckande klädsel och solskyddsmedel med hög skyddsfaktor, på grund av den möjliga risken för maligna hudförändringar.

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Modigraf, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (orsakade av bakterier, svampar, virus och protozoer). Exempel på sådana tillstånd är nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion. Dessa infektioner förekommer ofta i samband med stark immunsuppression och kan leda till allvarliga eller fatala tillstånd som läkaren bör överväga i differentialdiagnostiken hos immunsupprimerade patienter med progressiv försämring av njurfunktionen eller neurologiska symtom.

Patienter som behandlas med takrolimus har rapporterats utveckla posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om patienter som tar takrolimus får symtom som tyder på PRES, t.ex. huvudvärk, ändrad mental status, krampanfall och synstörningar, bör en röntgenundersökning (t.ex. MR) göras. Om PRES diagnostiseras, rekommenderas adekvat blodtrycks- och anfallskontroll samt omedelbar utsättning av systemisk takrolimusbehandling. De flesta patienterna tillfrisknar fullständigt efter att lämpliga åtgärder har vidtagits.

Ren erythrocytaplasi

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med takrolimus. Hos alla patienterna rapporterades riskfaktorer för PRCA såsom parvovirus B19-infektion, underliggande sjukdom eller samtidiga läkemedel som associerats med PRCA.

Särskilda patientgrupper

Erfarenheterna från behandling av icke-kaukasiska patienter och patienter med förhöjd immunologisk risk (t.ex. omtransplantation, påvisade panelreaktiva antikroppar, PRA) är begränsade.

Dosreduktion kan krävas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Modigraf granulat innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras via CYP3A4 i levern. Det finns också bevis för gastrointestinal metabolism via CYP3A4 i tarmväggen. Samtidig användning av substanser som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av takrolimus och därmed öka eller minska blodkoncentrationerna av takrolimus.

Blodnivåerna av takrolimus, såväl som QT-förlängning (med EKG), njurfunktionen och andra biverkningar, bör alltid övervakas noggrant när substanser som har en potential att påverka CYP3A4-metabolismen, eller på annat sätt påverka blodnivåerna av takrolimus, används samtidigt, och takrolimusdosereringen bör avbrytas eller justeras på lämpligt sätt för att upprätthålla likvärdig takrolimusexponering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

CYP3A4-inhibitorer som har potential att öka takrolimusnivåerna i blodet

Följande substanser har kliniskt visats öka blodkoncentrationerna av takrolimus:

Uttalade interaktioner har observerats med antimykotika såsom ketokonazol, flukonazol, itraconazol och vorikonazol, makrolidantibiotikumet erytromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir) eller HCV-proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir). Samtidig användning av dessa substanser kan kräva dosreduktion för takrolimus hos nästan alla patienter.

Farmakokinetiska studier har visat att ökningen i blodnivåerna huvudsakligen är ett resultat av ökad biotillgänglighet av takrolimus på grund av hämning av den gastrointestinala metabolismen. Effekten på hepatiskt clearance är mindre uttalad.

Mindre uttalade interaktioner har observerats med klotrimazol, klaritromycin, josamycin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinylöstradiol, omeprazol, nefazodon och (kinesiska) naturläkemedel som innehåller extrakt av *Schisandra sphenanthera*.

Följande substanser har visats vara potentiella hämmare av takrolimus metabolismen: bromokriptin, dapson, ergotamin, gestoden, kinidin, kortison, lidokain, mefenvytoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, tamoxifen, troleandomycin.

Grapefruktjuice har rapporterats öka blodnivån för takrolimus och bör därför undvikas.

Lansoprazol och ciklosporin kan möjligen hämma CYP3A4-metabolismen av takrolimus och därigenom öka koncentrationerna av takrolimus i helblod.

Andra interaktioner som kan leda till ökade takrolimusnivåer i blodet

Takrolimus har en omfattande bindning till plasmaproteiner. Möjliga interaktioner med andra aktiva substanser, som är kända för att ha en hög affinitet till plasmaproteiner, bör övervägas (t.ex. NSAID, orala antikoagulantia eller orala antidiabetika).

Andra möjliga interaktioner som kan öka systemexponeringen för takrolimus är prokinetiska medel (såsom metoklopramid och cisaprid), cimetidin och magnesium-aluminiumhydroxid.

CYP3A4-inducere, som kan leda till minskade takrolimusnivåer i blodet

Följande substanser har kliniskt visats minska blodkoncentrationerna av takrolimus:

Uttalade interaktioner har observerats med rifampicin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) som kan kräva ökade takrolimusdoser hos nästan alla patienter. Kliniskt signifikanta interaktioner har även observerats för fenobarbital. Underhållsdoser av kortikosteroider har visats minska blodnivåerna av takrolimus.

Högdoserat prednisolon eller metylprednisolon som administreras för behandling av akut avstötning har en potential att öka eller minska blodnivåerna av takrolimus.

Karbamazepin, metamizol och isoniazid har en potential att minska takrolimuskoncentrationerna.

Takrolimus effekt på andra läkemedels metabolism

Takrolimus är en känd CYP3A4-hämmare och därför kan samtidig användning av takrolimus tillsammans med andra läkemedel som man vet metaboliseras via CYP3A4 påverka metabolismen av dessa läkemedel. Halveringstiden för ciklosporin är förlängd när takrolimus ges samtidigt. Dessutom kan synergistiska/additiva nefrotoxiska effekter uppträda. Av dessa skäl bör inte ciklosporin och takrolimus ges samtidigt och försiktighet skall iaktas när takrolimus ges till patienter som tidigare fått ciklosporin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Takrolimus har visats öka blodkoncentrationerna av fenytoin.

Eftersom takrolimus kan minska clearance för steroidbaserade antikonceptionella medel, vilket leder till ökad hormonexponering, skall särskild försiktighet iaktas vid beslut om preventivmetoder.

Begränsad information finns kring interaktioner mellan takrolimus och statiner. Kliniska data tyder på att farmakokinetiken hos statinerna i huvudsak är oförändrad vid samtidig administrering av takrolimus.

Djurexperimentella data har visat att takrolimus kan tänkas minska clearance och öka halveringstiderna för pentobarbital och fenazon.

Andra interaktioner som har lett till kliniskt skadliga effekter

Samtidig användning av takrolimus och läkemedel som är kända för att vara nefrotoxiska eller neurotoxiska kan förstärka dessa effekter (t.ex. aminoglykosider, gyrashämmare, vankomycin, trimetoprim/sulfametoxazol, NSAID läkemedel, ganciklovir eller aciklovir).

Förstärkt nefrotoxicitet har observerats efter administrering av amfotericin B och ibuprofen tillsammans med takrolimus.

Eftersom takrolimusbehandling kan ge hyperkalemi, eller förstärka redan förekommande hyperkalemi, bör högt intag av kalium eller kaliumsparande diuretika (t.ex. amilorid, triamteren och spironolakton) undvikas (se avsnitt 4.4).

Immunsuppressiva medel kan påverka svaret på vaccination och vaccinationer under takrolimusbehandling kan vara mindre effektiva. Användning av levande försvagade vacciner bör undvikas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data på människa visar att takrolimus passerar över placenta. Begränsad information från mottagare av transplanterat visar inte på någon ökad risk för skadlig påverkan på utvecklingen eller utfallet av graviditeter under takrolimusbehandling jämfört med andra immunsuppressiva läkemedel. Fall med spontana aborter har dock rapporterats. Till dags dato finns inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga.

Takrolimusbehandling kan övervägas vid behandling av gravida kvinnor när det inte finns något säkrare alternativ och när de förväntade fördelarna överväger risken för fostret. Vid exponering *in utero* rekommenderas uppföljning av det nyfödda barnet med avseende på möjliga biverkningar av takrolimus (speciellt effekter på njurarna). Det finns risk för prematur födsel (<37 veckor) (incidens: 66 av 123 födselar, d.v.s. 53,7%; data visar dock att majoriteten av de nyfödda hade normal födslovikt för sin gestationsålder) och för hyperkalemi hos det nyfödda barnet (incidens 8 av 111 nyfödda, dvs 7,2%), som emellertid normaliseras spontant.

Hos råtta och kanin gav takrolimus embryofetal toxicitet vid doser som var toxiska för moderdjuren (se avsnitt 5.3). Takrolimus påverkar manlig fertilitet hos råtta (se avsnitt 5.3)

Amning

Data på människa visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk. Eftersom skadliga effekter på det nyfödda barnet inte kan uteslutas bör kvinnor inte amma när de får takrolimus.

Fertilitet

Negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitetsåtgång hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Takrolimus kan ge synstörningar och neurologiska störningar. Denna effekt kan förstärkas om takrolimus används tillsammans med alkohol.

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen vid användning av immunsuppressiva medel är ofta svår att fastställa beroende på den bakomliggande sjukdomen och samtidigt bruk av andra läkemedel.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (förekommer hos > 10 % av patienterna) är tremor, nedsatt njurfunktion, hyperglykemiska tillstånd, diabetes mellitus, hyperkalemi, infektioner, hypertoni och sömnsvårigheter.

Lista på biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Såsom välkänt vid behandling med andra potenta immunsuppressiva läkemedel föreligger ofta hos patienter som behandlas med takrolimus ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, infektioner orsakade av protozoer). Redan existerande infektioner kan förvärras. Både generaliserade och lokala infektioner kan förekomma.

Nefropati orsakad av BK-virus och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) i samband med JC-virusinfektion, har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Modigraf.

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Hos patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel föreligger ökad risk för utveckling av tumörer. Både benigna och maligna tumörer inklusive EBV-associerade lymfoproliferativa sjukdomar och hudmaligniteter har rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Blodet och lymfsystemet

vanliga:	anemi, trombocytopeni, leukopeni, onormala analyser av röda blodkroppar, leukocytos
mindre vanliga:	koagulationsrubbningar, pancytopeni, neutropeni, onormala koagulations- och blödningsanalyser
sällsynta	trombotisk trombocytopen purpura, hypoprotrombinemi
ingen känd frekvens:	sällsynt erythrocyt aplasi, agranulocytos, hemolytisk anemi

Immunsystemet

Allergiska och anafylaktoida reaktioner har observerats hos patienter som behandlats med takrolimus (se avsnitt 4.4).

Endokrina systemet

sällsynta:	hirsutism
------------	-----------

Metabolism och nutrition

mycket vanliga:	diabetes mellitus, hyperglykemiska tillstånd, hyperkalemi
vanliga:	metabolisk acidosis, andra elektrolytrubbningar, hyponatremi, vätskeretention, hyperurikemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hypokalcemi, minskad aptit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, hypofosfatemi
mindre vanliga:	dehydrering, hypoglykemi, hypoproteinemi, hyperfosfatemi

Psykiska störningar

mycket vanliga:	sömnsvårigheter
vanliga:	förvirring och desorientering, depression, ångestsymtom, hallucinationer, psykiska sjukdomar, nedstämdhet, humörpåverkan och humörstörningar, mardrömmar
mindre vanliga:	psykotiska sjukdomar

Centrala och perifera nervsystemet

mycket vanliga:	huvudvärk, tremor
vanliga:	Rubbningar i nervsystemet, kramper, medvetandestörningar, perifera neuropatier, yrsel, parestesier och dysestesier, nedsatt skrivförmåga
mindre vanliga:	encefalopati, CNS-blödningar och cerebrovaskulära incidenter, koma, tal- och språkavvikelser, förlamning och pares, amnesi
sällsynta:	Hypertoni
mycket sällsynta:	myasteni

Ögon

vanliga:	ögonsjukdomar, dimsyn, fotofobi
mindre vanliga:	katarakt
sällsynta:	blindhet

Öron och balansorgan

vanliga:	tinnitus
mindre vanliga:	hypoacusis
sällsynta:	neurosensorisk dövhet
mycket sällsynta:	nedsatt hörsel

Hjärtat

vanliga:	ischemiska kransartärsjukdomar, takykardi
----------	---

mindre vanliga: hjärtsvikt, ventrikulära arytmier och hjärtstillestånd, supraventrikulära arytmier, kardiomyopater, kammarhypertrofi, hjärtklappning
sällsynta: perikardiell utgjutning
mycket sällsynta: *Torsades de Pointes*

Blodkärl

mycket vanliga: hypertoni
vanliga: tromboemboliska och ischemiska tillstånd, vaskulär hypotoni, blödning, perifera blodkärlsjukdomar
mindre vanliga: djupa ventromboser i ben eller armar, chock, infarkt

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

vanliga: sjukdomar i lungparenkym, dyspné, pleuraexudat, hosta, faryngit, nästäppa och inflammationer
mindre vanliga: andningssvikt, sjukdomar i andningsvägarna, astma
sällsynta: andnödssyndrom (ARDS)

Magtarmkanalen

mycket vanliga: diarré, illamående
vanliga: gastrointestinala tecken och symtom, kräkningar, mag- och buksmärter, inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen, gastrointestinala blödningar, gastrointestinala sår och perforation, ascites, stomatit och sårbildning, förstoppning, tecken och symtom på dyspepsi, flatulens, uppsvälldhet och svullnad, lös avföring
mindre vanliga: akut och kronisk pankreatit, paralytisk ileus, gastroesofagal refluxsjukdom, försämrad tömning av magsäcken
sällsynta: pseudocyster i pankreas, subileus

Lever och gallvägar

vanliga: gallgångssjukdom, hepatocellulär skada och hepatit, kolestas och gulsot
sällsynta: venös ocklusiv leversjukdom, leverartärtrombos
mycket sällsynta: leversvikt

Hud och subkutan vävnad

vanliga: utslag, klåda, alopeci, akne, ökad svettning
mindre vanliga: dermatit, fotosensitivitet
sällsynta: toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)
mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom

Muskuloskeletala systemet och bindväv

vanliga: artralgi, ryggsmärta, muskelspasm, smärta i armar eller ben
mindre vanliga: ledsjukdomar
sällsynta: minskad rörelseförmåga

Njurar och urinvägar

mycket vanliga: nedsatt njurfunktion
vanliga: njursvikt, akut njursvikt, toxisk nefropati, nekros i njurkanalerna, rubbningar i urinvägarna, oliguri, symtom i urinblåsa eller urinrör
mindre vanliga: hemolytiskt uremiskt syndrom, anuri
mycket sällsynta: nefropati, hemorragisk cystit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

mindre vanliga: dysmenorré och livmoderblödningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

vanliga: febersjukdomar, smärta och obehag, tillstånd med asteni, ödem, störd

mindre vanliga:	uppfattning om kroppstemperaturen influenسالiknande sjukdom, nervositet, onormal känsla, multiorgansvikt, tryck över bröstet, temperaturintolerans
sällsynta:	fall, sår, tryck över bröstet, törst
mycket sällsynta:	ökad fettvävnad

Undersökningar

mycket vanliga	onormala leverfunktionstester
vanliga:	ökade alkaliska fosfataser i blodet, viktökning
mindre vanliga	ökad blodamylas, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och onormal puls, viktnedgång, ökat laktatdehydrogenas i blodet
mycket sällsynta	onormalt ekokardiogram, QT förlängd elektrokardiogram

Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer

vanliga:	Nedsatt funktion hos primärt transplanterat
----------	---

Rapporter om misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt överväga läkemedlets nytta-risk förhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet](#), listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Flera fall av oavsiktlig överdosering med takrolimus har rapporterats och de symtom som setts har innefattat tremor, huvudvärk, illamående och kräkning, infektioner, urtikaria, kraftlöshet, förhöjd blodurea och serumkreatininkoncentration, och ökade ALAT-nivåer.

Det finns ingen särskild antidot mot takrolimus. I händelse av överdosering skall gängse understödjande åtgärder vidtagas och symptomatisk behandling sättas in.

Den höga molekylvikten, dålig löslighet i vatten och den starka bindningen till röda blodkroppar och plasmaproteiner tyder på att takrolimus inte är dialyserbart. I några fall där patienter haft mycket höga plasmakoncentrationer har hemofiltrering eller hemodiafiltrering minskat toxiska koncentrationer. Vid förgiftning efter oralt intag kan magsköljning och/eller intag av adsorptionsmedel (t.ex. medicinskt kol) vara av värde, om det genomförs kort tid efter intag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD02

Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

På molekylär nivå tycks effekten av takrolimus medieras genom bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12), vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och takrolimus binds specifikt och kompetitivt till och hämmar kalcineurin, vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal lymfokingener.

Takrolimus är ett högpotent immunsuppressivum och har visats vara effektivt både *in vitro* och *in vivo*. Takrolimus hämmar speciellt bildningen av de cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplanterat. Takrolimus undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcell-beroende proliferation av B-celler liksom bildningen av lymfokiner såsom interleukin 2, -3 och gamma-interferon samt uttrycket av interleukin-2 receptorn.

Klinisk effekt och säkerhet när takrolimus givits två gånger dagligen vid andra primära organtransplantationer

I prospektiva publicerade studier har oralt takrolimus (givet som Prograf kapslar) studerats som primärt immunsuppressivt medel hos ca 175 patienter efter lungtransplantation, 475 patienter efter

pankreastransplantation och 630 patienter efter tarmtransplantation. Den totala säkerhetsprofilen hos oralt takrolimus i dessa publicerade studier förefaller vara likvärdig med den som rapporterats i större studier där takrolimus använts som primär behandling vid lever-, njur- och hjärttransplantation. Effekresultaten i de största studierna vid varje indikation är sammanfattade nedan.

Lungtransplantation

I en interimanalys av en nyligen genomförd multicenterstudie redovisades 110 patienter som genomgick en 1:1-randomisering till antingen takrolimus eller ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,01 till 0,03 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,05 till 0,3 mg/kg/dygn. Under det första året efter transplantationen rapporterades en lägre frekvens av akuta avstötningsepisoder för takrolimus jämfört med ciklosporin (11,5 % mot 22,6 %) och en lägre frekvens av kronisk avstötning, broncholit obliterans-syndrom (2,86 % mot 8,57 %). Patientöverlevnaden efter 1 år var 80,8 % i takrolimus och 83 % i ciklosporingruppen.

En annan randomiserad studie omfattade 66 patienter på takrolimus och 67 patienter på ciklosporin. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,025 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,15 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till rekommenderade dalvärden på 10 till 20 nanogram/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 83 % i takrolimus- och 71 % i ciklosporingruppen, 2-årsöverlevnaden var 76 % respektive 66 %. Den akuta avstötningfrekvensen per 100 patientdagar var numeriskt lägre i takrolimus (0,85 episoder) än i ciklosporingruppen (1,09 episoder). Obliterativ bronkiolit utvecklades hos 21,7 % av patienterna i takrolimusgruppen jämfört med 38,0 % av patienterna i ciklosporingruppen ($p = 0,025$). Signifikant fler ciklosporinbehandlade patienter ($n = 13$) krävde överföring till takrolimus än takrolimusbehandlade patienter som krävde överföring till ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$).

I en ytterligare studie med 2 center randomiserades 26 patienter till takrolimus och 24 patienter till en ciklosporingrupp. Takrolimus påbörjades som kontinuerlig intravenös infusion med en dos på 0,05 mg/kg/dygn och oralt takrolimus gavs i en dos på 0,1 till 0,3 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 12 till 15 nanogram/ml. Patientöverlevnaden vid 1 år var 73,1 % i takrolimus- mot 79,2 % i ciklosporingruppen. Frånvaron av akuta avstötningreaktioner var högre i takrolimusgruppen vid 6 månader (57,7 % mot 45,8 %) och vid 1 år efter lungtransplantation (50 % mot 33,3 %). De 3 studierna visar på likvärdiga överlevnadstal. Incidenserna för akut avstötning var numeriskt lägre med takrolimus i alla de tre rapporterade studierna och i en av studierna rapporterades en signifikant lägre incidens av bronchiolit obliterans-syndrom med takrolimus.

Pankreastransplantation

I en multicenterstudie med 205 patienter som genomgick samtidig pankreas- och njurtransplantation randomiserades patienterna till takrolimus ($n = 103$) eller till ciklosporin ($n = 102$). Den initiala orala takrolimusdosen var 0,2 mg/kg/dygn med efterföljande dosjustering till eftersträvarde dalvärden på 8 till 15 nanogram/ml vid dag 5 och 5 till 10 nanogram/ml efter månad 6. Överlevnaden hos pankreastransplantaten vid 1 år var signifikant överlägsen med takrolimus: 91,3 % mot 74,5 % med ciklosporin ($p < 0,0005$), medan överlevnaden för njurtransplantaten var likartad i de båda grupperna. Totalt 34 patienter bytte behandling från ciklosporin till takrolimus, medan endast 6 takrolimuspatienter behövde alternativ behandling.

Tarmtransplantation

Publicerad klinisk erfarenhet från ett center vid användning av oralt takrolimus som primär behandling efter tarmtransplantation visar en statistisk överlevnadsfrekvens på 155 patienter (65 endast tarm, 75 lever och tarm, samt 25 multiorgan) som fick takrolimus och prednisolon på 75 % vid 1 år, 54 % vid 5 år och 42 % vid 10 år. Under de första åren var initialdosen för takrolimus 0,3 mg/kg/dygn. Resultaten förbättrades kontinuerligt med ökad erfarenhet under 11 år. Ett antal nyheter, såsom tekniker för tidig upptäckt av Epstein-Barr-virus (EBV) och CMV-infektioner, benmärgssupport, tillägg av användning av interleukin-2-antagonisten daklizumab, lägre initiala doser av takrolimus med eftersträvarde dalvärden på 10 till 15 nanogram/ml, och senast strålning av allogent transplanterat anses ha bidragit till förbättrade resultat över tiden på denna indikation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos människa har takrolimus visats kunna absorberas över hela magtarmkanalen. Tillgängligt takrolimus absorberas i allmänhet snabbt.

Modigraf granulat är en beredningsform med omedelbar frisättning av takrolimus för dosering två gånger dagligen.

Efter oral administrering av Modigraf granulat erhålls maximal blodkoncentration (C_{\max}) av takrolimus i genomsnitt på ca 2 till 2,5 timmar.

Absorptionen av takrolimus varierar. Resultat från en engångsdos bioekvivalensstudie med vuxna friska frivilliga försökspersoner visar att Modigraf granulat var ca 20 % mer biotillgängliga än Prograf kapslar. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten för takrolimus (undersökt för Prograf kapsel beredningen) är 20–25 % (individuell spridning hos vuxna patienter 6–43 %, hos njurtransplanterade barn 3–77 %). Den orala biotillgängligheten för takrolimus är lägre när det ges efter en måltid.

Absorption av takrolimus är ej beroende av gallflödet och därför kan behandling med Modigraf granulat påbörjas oralt.

Hos vissa patienter förfaller absorptionen av takrolimus vara kontinuerlig över en längre tidsperiod, vilket ger en ganska flack absorptionskurva.

Absorptions hastigheten och absorptionsgraden för takrolimus är störst under fastande förhållanden. Närvaro av föda minskar både hastigheten och omfattningen av absorptionen av takrolimus och effekten är mest uttalad efter en fettrik måltid. Effekten av en kolhydratrik måltid är mindre uttalad.

Hos stabila levertransplantationspatienter minskade den orala biotillgängligheten när takrolimus gavs efter en måltid med måttligt fetthinnehåll (34% av kalorierna). Minskningar i AUC (27 %) och C_{\max} (50 %), och ökning i t_{\max} (173 %) var tydliga i helblod.

I en studie på stabila njurtransplantationspatienter som gavs takrolimus direkt efter en kontinental standardfrukost var effekten på den orala biotillgängligheten mindre uttalad. Minskningarna i AUC (2 till 12 %) och C_{\max} (15 till 38 %) och ökningen i t_{\max} (38 till 80 %) i helblod var uppenbara.

Det finns en stark korrelation mellan AUC och dalvärden i helblod vid steady state för Modigraf.

Övervakning av dalvärdena i helblod ger därför en god skattning av systemexponeringen.

Distribution

Blodkoncentrationen av takrolimus har ett bifasiskt förlopp efter intravenös infusion hos människa.

Takrolimus är starkt bundet till erythrocyter i systemcirkulationen, vilket resulterar i förhållandet helblod/plasma ca 20:1. Takrolimus har hög plasmaproteinbindningsgrad (>98,8 %) och binds huvudsakligen till serumalbumin och alfa-1-syraglykoprotein.

Takrolimus har hög distributionsvolym. Distributionsvolymen vid steady state baserat på plasmakoncentrationer är ca 1300 l (friska frivilliga). Motsvarande data baserat på helblod var i genomsnitt 47,6 l.

Metabolism

Takrolimus metaboliseras i hög omfattning i levern, huvudsakligen av cytokrom P450-3A4. Takrolimus metaboliseras också betydligt i tarmväggen. Ett flertal metaboliter har identifierats. Endast en av dessa har *in vitro* visats ha immunsuppressiv aktivitet liknande den hos takrolimus. De övriga metaboliterna har endast svag eller ingen immunsuppressiv aktivitet. I systemcirkulationen återfinns endast en av de inaktiva metaboliterna i låg koncentration. Därför bidrar inte metaboliterna till den farmakologiska effekten hos takrolimus.

Eliminering

Takrolimus har lågt clearance. Hos friska frivilliga var genomsnittligt totalt kroppsclearance 2,25 l/timme, beräknad från koncentrationer i helblod. Hos vuxna lever-, njur- och hjärttransplantationspatienter har totalt kroppsclearance på 4,1 l/timme, 6,7 l/timme respektive 3,9 l/timme observerats. Faktorer såsom låga hematokrit- och proteinnivåer, som resulterar i en ökning av den obundna fraktionen av takrolimus, eller kortikosteroidinducerad ökad metabolism, anses vara orsakerna till de högre clearance som observerats efter transplantation.

Halveringstiden för takrolimus är lång och varierande. Hos friska frivilliga är medelhalveringstiden i helblod ca 43 timmar. Hos vuxna och barn som genomgått levertransplantation är den i genomsnitt 11,7 timmar

respektive 12,4 timmar, jämfört med 15,6 timmar hos vuxna njurtransplantationspatienter. Ökat clearance bidrar till de kortare halveringstider som observerats hos transplantationspatienter.

Efter intravenös och oral administrering av ¹⁴C-märkt takrolimus eliminerades radioaktiviteten huvudsakligen i faeces. Ungefär 2 % av radioaktiviteten återfanns i urinen. Mindre än 1 % oförändrat takrolimus återfanns i urin och faeces, vilket tyder på att takrolimus metaboliseras nästan fullständigt före eliminering och att utsöndring via gallan är den huvudsakliga eliminationsvägen.

Pediatriska data

Hos levertransplanterade barn är den genomsnittliga orala biotillgängligheten av takrolimus (undersökt med Modigraf granulat) 26 % ± 23 % (individuell spridning hos levertransplanterade barn 4–80 %). Data avseende oral biotillgänglighet av Modigraf för andra indikationer saknas.

Efter oral administrering (0,30 mg/kg/dygn) till levertransplanterade barn uppnåddes steady state koncentrationer av takrolimus inom 3 dagar hos majoriteten av patienterna.

Hos lever- och njurtransplanterade barn har värden för totalt kroppsclarence på $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg respektive $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg setts. Stora åldersberoende variationer i totalt kroppsclarence och halveringstider har setts, framför allt i yngre åldrar, i ett begränsat antal kliniska provningar med barn. Halveringstiden hos transplanterade barn är ca 12 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Njurarna och pankreas var de primära organen som påverkades i toxicitetsstudier på råtta och babian. Hos råtta gav takrolimus toxiska effekter i nervsystemet och i ögonen. Reversibla kardiotoxiska effekter sågs hos kanin efter intravenös administrering av takrolimus.

När takrolimus administreras intrevenöst som en snabb infusion/bolus injektion med en dos på 0.1 till 1.0 mg/kg, har QTc-förlängning observeras i några djurarter. Högsta koncentrationerna i blod var över 150 nanogram/ml vilket är mer än 6 gånger mer än medelvärdet av koncentrationerna som observerats med Modigraf i kliniska transplantationer.

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin och var begränsade till doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Hos honråtta sågs nedsatt reproduktion inklusive minskat antal födslar vid toxiska doser och hos avkomman sågs minskad födelsevikt, viabilitet och tillväxt.

En negativ effekt av takrolimus på manlig fertilitet i form av minskat antal spermier och minskad motilitet sågs hos råtta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Hypromellos (E464)
Kroskarmellosnatrium (E468)

6.2 Inkompatibiliteter

Takrolimus är inte kompatibelt med PVC (polyvinylklorid) plast. Drickskärl, koppar, slangar och annan utrustning som används för att färdigställa och administrera suspensionen får inte innehålla PVC.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Suspensionen bör administreras omedelbart efter färdigställandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar bestående av skikt av polyetentereftalat (PET), aluminium (Al) och polyeten (PE).

Förpackningsstorlek: Kartong innehållande 50 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/523/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 maj 2009

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen, (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Modigraf 0,2 mg granulat till oral suspension
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dospåse innehåller 0,2 mg takrolimus (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

50 dospåsar med granulat till oral suspension

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Blanda granulatet i vatten.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

Efter beredning skall den orala suspensionen intas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/523/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

modigraf 0,2 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Modigraf 0,2 mg granulat till oral suspension
takrolimus
oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Modigraf 1 mg granulat till oral suspension
takrolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dospåse innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

50 dospåsar med granulat till oral suspension

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Blanda granulatet i vatten.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

Efter beredning skall den orala suspensionen intas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/523/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

modigraf 1 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Modigraf 1 mg granulat till oral suspension
takrolimus
oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Modigraf 0,2 mg granulat till oral suspension

Modigraf 1 mg granulat till oral suspension

Takrolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Modigraf är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Modigraf
3. Hur du tar Modigraf
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Modigraf ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Modigraf är och vad det används för

Modigraf innehåller den aktiva substansen takrolimus. Det är ett immunsuppressivt läkemedel. Efter en organtransplantation (t.ex. lever, njure, hjärta) försöker din kropp att stöta bort det nya organet. Modigraf används för att kontrollera immunförsvaret i din kropp, för att den ska acceptera det transplanterade organet.

Du kan också ges Modigraf mot en pågående avstöttningsreaktion hos din transplanterade lever, njure, ditt hjärta eller annat organ, när annan behandling som du fått inte kunnat kontrollera immunförsvaret efter din transplantation.

Modigraf används till vuxna och barn.

2. Vad du behöver veta innan du tar Modigraf

Ta inte Modigraf

- om du är allergisk mot takrolimus eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot sirolimus (en annan substans som används för att förhindra avstötning av transplanterade organ) eller mot något makrolidantibiotikum (t.ex. erytromycin, klaritromycin, josamycin).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Modigraf

- om du har eller har haft leverproblem
- om du har diarré som varar mer än en dag
- om du får stark smärta i buken åtföljt eller inte av andra symptom, såsom frossa, feber, illamående eller kräkning
- om du har en förändring av hjärtrytmen, s.k. "QT-förlängning", som visas i EKG.

Din läkare kan behöva justera Modigrafdosen.

Du bör ha regelbunden kontakt med din läkare, som emellanåt kan behöva göra tester av blod, urin, hjärtfunktion och ögon, för att bestämma rätt dos av Modigraf.

Begränsa exponeringen för sol- och UV-ljus (ultraviolett ljus) medan du tar Modigraf. Detta beror på att immunsuppressiva läkemedel såsom Modigraf kan öka risken för att få hudcancer. I händelse av solexponering, använd lämplig skyddande klädsel och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Andra läkemedel och Modigraf

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Samtidig behandling med Modigraf och ciklosporin (ett annat läkemedel som används för att motverka avstötning av transplanterade organ) rekommenderas inte.

Blodkoncentrationerna av Modigraf kan påverkas av andra läkemedel som du tar och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av att du tar Modigraf, vilket gör att Modigrafdoseringen kan behöva ökas, minskas eller avbrytas. Du bör speciellt tala om för din läkare om du tar eller nyligen har tagit läkemedel såsom:

- läkemedel mot svampinfektioner och antibiotika, speciellt så kallade makrolidantibiotika som används för att behandla infektioner, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol, klotrimazol, erytromycin, klaritromycin, josamycin och rifampicin
- HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), som används för att behandla HIV-infektion
- HCV- proteashämmare (t.ex. telaprevir, boceprevir), som används för att behandla hepatit C-infektion
- läkemedel mot magsår och sura uppstötningar (t.ex. omeprazol, lansoprazol eller cimetidin)
- läkemedel mot illamående och kräkningar (t.ex. metoklopramid)
- cisaprid eller magnesium-aluminiumhydroxid, som används för att behandla halsbränna
- p-piller, hormonbehandlingar som innehåller etinylöstradiol eller hormonbehandlingar med danazol
- läkemedel mot högt blodtryck eller hjärtproblem (t.ex. nifedipin, nikardipin, diltiazem och verapamil)
- antiarytmika (amiodaron) läkemedel som används för att behandla arytmier (ojämna hjärtslag)
- läkemedel som kallas ”statiner”, som används för att behandla förhöjt kolesterol och triglycerider
- fenytoin och fenobarbital som används för att behandla epilepsi
- kortikosteroiderna prednisolon och metylprednisolon, som används för att behandla inflammationer och dämpa immunförsvaret (t.ex. vid avstötning av det transplanterade organet)
- nefazodon som används för att behandla depression
- naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) eller extrakt av *Schisandra sphenanthera*

Tala om för din läkare om du tar eller behöver ta ibuprofen (medel mot feber, inflammation och smärta), amfotericin B (medel mot bakterieinfektioner) eller medel mot virusinfektioner (t.ex. aciklovir). Dessa kan förvärra njurproblem eller problem i nervsystemet när de tas tillsammans med Modigraf.

Din läkare måste också veta om du tar kaliumtillskott eller vissa urindrivande medel, som används vid hjärtsvikt, högt blodtryck och njursjukdomar (t.ex. amilorid, triamteren eller spironolakton), vissa medel som används mot feber, inflammation och smärta (så kallade NSAID, t.ex. ibuprofen), blodförtunnande medel eller oral medicinering för behandling av diabetes medan du tar Modigraf.

Om du behöver vaccineras så ska du tala om detta för din läkare i förväg.

Modigraf med mat och dryck

Du bör generellt ta Modigraf på fastande mage eller minst 1 timme före eller 2 till 3 timmar efter en måltid. Grapefrukt och grapefruktjuice ska undvikas under tiden du behandlas med Modigraf, eftersom det påverkar läkemedlets blodnivåer.

Graviditet och amning

Om du tar Modigraf under graviditet kan det överföras till ditt barn genom moderkakan. Det skulle kunna påverka ditt barns hälsa eller påverka din graviditet negativt.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Modigraf passerar över i bröstmjölk. Därför ska du inte amma medan du tar Modigraf.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr eller sömning, eller har problem att se klart efter att du tagit Modigraf. Dessa effekter är vanligare om du även dricker alkohol.

Modigraf innehåller laktos

Modigraf innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Modigraf

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Modigraf skall förskrivas av läkare utbildade i att behandla transplantationspatienter och som har erfarenhet av att använda läkemedel som kontrollerar kroppens immunsystem (immunosuppressiva läkemedel).

Försäkra dig om att du får samma takrolimusläkemedel varje gång du hämtar ut ditt recept, såvida inte din transplantationsläkare har beslutat att du skall byta till ett annat takrolimusläkemedel.

Det här läkemedlet skall tas två gånger dagligen. Om det fysiska utseendet har förändrats från det normala vita granulat, eller om dosanvisningen har ändrats, tala med läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt för att försäkra dig om att du har fått rätt läkemedel.

Startdosen för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ bestäms av din läkare och beräknas efter din kroppsvikt. Startdoserna direkt efter transplantationen är normalt inom intervallet 0,075–0,30 mg per kg kroppsvikt per dygn beroende på vilket organ som transplanterats. Vid behandling av avstötning kan samma dosering användas.

Dosen är beroende av ditt allmäntillstånd och på vilket/vilka andra immunsuppressiva läkemedel som du får.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar skall ta doser av Modigraf beräknade på samma sätt som för vuxna. I allmänhet behöver barn högre doser per kg kroppsvikt för att uppnå samma effektiva blodkoncentrationer som vuxna.

Efter att du har påbörjat behandlingen med Modigraf kommer din doktor att ta blodprover ofta för att komma fram till rätt dos och justera dosen från tid till annan. Dosen för Modigraf minskas vanligen av läkaren när ditt tillstånd stabiliserats. Din läkare kommer att tala om för dig exakt hur många dospåsar du ska ta.

Du kommer att behöva ta Modigraf varje dag så länge som du behöver immunsuppression för att förhindra avstötning av ditt transplanterade organ. Du bör vara i regelbunden kontakt med din läkare.

Modigraf tas oralt två gånger dagligen, vanligtvis på morgonen och på kvällen. Ta Modigraf på fastande mage eller 2 till 3 timmar efter en måltid. Vänta minst 1 timme till nästa måltid.

Hur Modigraf dospåse ska blandas innan det tas

Din läkare kommer att tala om för dig hur många dospåsar du behöver öppna och mängden vatten som behövs för att göra en suspension. För att mäta upp exakt mängd vatten kan du använda en spruta eller ett graderat cylindermått.

Håll förskrivna mängd vatten (rumstempererat) i ett glas eller kopp, maximalt upp till 50 ml. Placera koppen med vattnet på ett stabilt underlag. Använd inte koppar eller skedar gjorda av PVC (polyvinylklorid) då du tar Modigraf eftersom det aktiva ämnet i Modigraf kan fastna på PVC. Öppna försiktigt antalet föreskrivna dospåsar t.ex. med hjälp av en sax där den är märkt med en pil. Håll den öppnade dospåsen mellan tummen och pekfingeret över koppen med den öppna sidan av påsen nedåt. Knacka försiktigt på den slutna sidan av

dospåsen och håll innehållet från varje dospåse i glaset eller koppen med vatten. Använd inte något redskap eller vätska för att tömma dospåsen. Följer du dessa instruktioner får du rätt mängd granulat från dospåsen. Det är normalt att några granulat-korn blir kvar, dospåsen är gjord så. Rör eller snurra försiktigt tills granulatet har lösts upp fullständigt. Suspensionen kan dras upp i en spruta eller sväljas direkt av patienten. Vätskan har en söt smak. Skölj glaset eller koppen en gång med samma mängd vatten och drick det också. Vätskan skall drickas omedelbart efter beredning.

Om du har tagit för stor mängd av Modigraf

Om du av misstag har tagit för mycket av Modigraf, kontakta din läkare eller närmaste akutmottagning på sjukhus omedelbart.

Om du har glömt att ta Modigraf

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömt att ta din dos Modigraf, vänta tills det är dags att ta nästa dos och fortsätt sedan som tidigare.

Om du slutar att ta Modigraf

Att avsluta behandlingen med Modigraf kan öka risken för avstötning av ditt transplanterade organ. Sluta inte med din behandling så länge din läkare inte säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Modigraf försvagar kroppens försvarsmekanismer (immunförsvaret), vilket gör att kroppens förmåga att bekämpa infektioner blir sämre. När du tar Modigraf kan du därför få fler infektioner än vanligt.

Allvarliga biverkningar har rapporterats, inklusive allergiska och anafylaktiska reaktioner (en mycket allvarlig allergisk reaktion med förlorat medvetande och andningssvårigheter, som kräver omedelbar medicinsk behandling). Godartade och elakartade tumörer har rapporterats vid behandling med Modigraf.

Fall av ren erythrocyt aplasi (mycket allvarlig minskning av antalet röda blodkroppar), agranulocytos (allvarlig minskning av antalet vita blodkroppar) och hemolytisk anemi (minskat antal röda blodkroppar på grund av ökad nedbrytning) har rapporterats. Det är inte exakt känt hur ofta dessa biverkningar uppstår.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Ökat blodsocker, diabetes mellitus, ökat kalium i blodet.
- Sömnsvårigheter
- Darrningar, huvudvärk
- Ökat blodtryck
- Onormala leverfunktionstester
- Diarré, illamående
- Njurproblem

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 100):

- Minskat antal blodkroppar (blodplättar, röda eller vita blodkroppar), ökat antal vita blodkroppar, ändringar i antal röda blodkroppar (sett i blodprover).
- Minskat magnesium, fosfat, kalium, kalcium eller natrium i blodet, ökad mängd vätska i kroppen, ökad mängd urinsyra eller fetter i blodet, minskad aptit, ökad syrahalt i blodet, andra förändringar i blodsalter (sett i blodprover)
- Oro, förvirring och svårigheter att orientera sig, depression, humörändringar, mardrömmar, hallucinationer, mentala sjukdomar
- Kramper, medvetandestörningar, myrkrypningar eller domningar (ibland smärtsamma) i händer och fötter, yrsel, minskad skrivförmåga, störningar i nervsystemet

- Dimsyn, ökad ljuskänslighet, ögonsjukdomar
- Öronringningar
- Minskat blodflöde i hjärtats kärl, snabbare hjärtslag
- Blödning, delvis eller fullständig blockering av blodkärl, minskat blodtryck
- Andfåddhet, förändringar i lungorna, vätskeansamling runt lungan, inflammation i svalget, hosta, influensaliknande symtom
- Magproblem, såsom inflammation eller sår som orsakar buksmärtor eller diarré, blödning i magsäcken eller inflammation eller sår i munnen, vätskeansamling i buken, kräkningar, buksmärtor, matsmältningsproblem, förstoppning, vaderspänningar, gasbildning, lös avföring
- Gallgångsbesvär, guldfärgning i huden på grund av leverproblem, skador i levervävnad och leverinflammation
- Klåda, utslag, håravfall, akne, ökad svettning
- Ont i lederna, benen eller armarna, ryggen, muskelryckningar
- Otillräcklig funktion hos njurarna, minskad urinproduktion, försämrad eller smärtsam urinering
- Allmän svaghet, feber, vätskeansamling i kroppen, smärta och obehag, ökning av alkaliska fosfater i blodet, viktuppgång, känsla av störd temperaturuppfattning
- Otillräcklig funktion hos det transplanterade organet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 användare av 1 000):

- Förändringar i blodets levringsförmåga, minskning i antalet av alla sorters blodproppar (sett i blodprover)
- Uttorkning, oförmåga att kasta vatten
- Onormala blodprovresultat: minskat protein eller socker, ökat fosfat, ökning av enzymet laktatdehydrogenas
- Koma, hjärnblödning, stroke, förlamning, hjärnsjukdom, tal- och språksvårigheter, minnesproblem
- Grumling i ögats lins, försämrad hörsel
- Oregelbundna hjärtslag, hjärtstillestånd, minskad kraft hos hjärtat, sjukdom i hjärtmuskeln, förstoring av hjärtmuskeln, kraftigare hjärtslag, onormalt EKG, onormal hjärtfrekvens och puls
- Blodpropp i en ven i ben eller arm, chock
- Andningssvårigheter, luftvägssjukdom, astma
- Hinder i tarmpassagen, ökad blodnivå av enzymet amylas, uppstötningar av innehåll från magsäcken till halsen, förlångsammad tömning av magsäcken
- Hudinflammation, brännande känsla i solen
- Ledsjukdomar
- Smärtsamma menstruationer och onormala menstruationsblödningar
- Nedsatt funktion hos flera organ, influensaliknande symtom, ökad känslighet för värme och kyla, tryck över bröstet, nervositet eller onormal känsla, viktminskning

Sällsynta biverkningar(kan förekomma hos 1 till 10 användare av 10 000):

- Små hudblödningar på grund av blodproppar
- Ökad muskelstelhet
- Blindhet, dövhet
- Ansamling av vätska runt hjärtat
- Akuta andningssvårigheter
- Cystbildning i bukspottkörteln
- Problem med blodflödet i levern
- Allvarig sjukdom med blåsbildning i huden, munnen, ögonen och könsorganen, ökad behåring
- Törst, fall, känsla av tryck över bröstet, minskad rörelseförmåga, sår

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos mindre än 1 av 10 000 användare):

- Muskelsvaghet
- Onormalt ekokardiogram
- Leversvikt
- Smärtsam urinering med blod i urinen

- Ökad mängd fettvävnad

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar kan uppleva samma biverkningar som vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Modigraf ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter Utg. dat.: Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Efter beredningen ska den orala suspensionen intas omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är takrolimus.
En dospåse Modigraf 0,2 mg innehåller 0,2 mg takrolimus (som monohydrat).
En dospåse Modigraf 1 mg innehåller 1 mg takrolimus (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är: Laktosmonohydrat, hypromellos (E464) och kroskarmellosnatrium (E468).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Modigraf granulat till oral suspension innehåller vitt granulat i dospåsar. Förpackningar med 50 dospåsar tillhandahålls.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin, County Kerry
Irland

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 43 430355

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

Lietuva

Astellas Pharma a/s.
Danija
Tel. +45 43 430355

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

E.J. Busuttill 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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma Europe a/s.

Danija

Tel: + 45 43 430355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.