

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Modigraf 0,2 mg гранули за перорална суспензия
Modigraf 1 mg гранули за перорална суспензия.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Modigraf 0,2 mg гранули за перорална суспензия

Всяко саше съдържа 0,2 mg такролимус (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяко саше съдържа 94,7 mg лактоза (като монохидрат).

Modigraf 1 mg гранули за перорална суспензия

Всяко саше съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяко саше съдържа 473 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия
Бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта при възрастни и педиатрични реципиенти на алографт бъбрек, черен дроб или сърце.

Лечение на отхвърляне на алографта при случаи, резистентни на терапия с други имunosупресивни лекарствени продукти при възрастни и педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт трябва да се предписва и промените в имunosупресивната терапия да се правят само от лекари с опит в имunosупресивното лечение и третирането на трансплантирани пациенти. Modigraf е лекарствена форма на такролимус на гранули за прилагане два пъти дневно. Лечението с Modigraf изисква внимателно мониториране от адекватно квалифициран и екипиран персонал.

Дозировка

Препоръчваните начални дози, представени по-долу, са предназначени да служат само като указание. Modigraf рутинно се прилага в комбинация с други имunosупресивни средства в първоначалния пост-оперативен период. Дозата може да варира в зависимост от избрания режим на имunosупресия. Дозирането на Modigraf трябва преди всичко да се базира на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониторирането на концентрацията в кръвта (вж. по-долу при „Терапевтично лекарствено мониториране“). Ако се появят клинични признаци на отхвърляне, трябва да се обмисли промяна на имunosупресивния режим.

Внимателното и често мониториране на най-ниските нива на такролимус се препоръчва през първите две седмици след трансплантацията, за да се осигури достатъчна експозиция на активното вещество в

периода непосредствено след трансплантацията. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, адаптирането на схемата на дозиране на Modigraf може да отнеме няколко дни преди да се постигне стационарно състояние (вж. по-долу при „Терапевтично лекарствено мониториране“ и точка 5.2).

Modigraf не трябва да се заменя с капсулите с удължено освобождаване (Advagraf), тъй като не може да се изключи клинично значима разлика в биоеквивалентността между двете лекарствени форми. Като цяло, невнимателното, неумишленото или безконтролно преминаване към лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване или към лекарствена форма с удължено освобождаване не е безопасно. Това може да предизвика отхвърляне на присадката или увеличаване честотата на нежеланите ефекти, включително недостатъчна имunosупресия или свръхимуносупресия, поради клинично значими разлики в системната експозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8). След преминаване към която и да е алтернативна лекарствена форма трябва да се направи терапевтично лекарствено мониториране и коригиране на дозата, за да се осигури запазване на системната експозиция на такролимус.

Профилактика на отхвърляне на бъбречен трансплантант

Възрастни

Перорално лечение с Modigraf трябва да започне с доза 0,20-0,30 mg/kg/дневно, разделена на 2 приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне до 24 часа след приключване на операцията.

Ако пероралното приложение е невъзможно поради клиничното състояние на пациента, трябва да се започне интравенозна терапия с 0,05 – 0,10 mg/kg/дневно (с Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Педиатрична популация

Трябва да се приложи начална перорална доза 0,30 mg/kg/дневно разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорално приложение, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0,075 – 0,100 mg/kg дневно (с Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Адаптиране на дозата в периода след трансплантацията при възрастни и педиатрични пациенти

Дозите на такролимус обикновено се намаляват в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се прекрати съпътстващата имunosупресивна терапия, като се стигне до базирана на такролимус двойна терапевтична схема.

Подобренето на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да се наложат допълнителни адаптирания на дозата.

Профилактика на отхвърляне на чернодробен трансплантант

Възрастни

Перорално лечение с Modigraf трябва да започне с доза 0,10-0,20 mg/kg/дневно, разделена на 2 приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне около 12 часа след приключване на операцията.

Ако пероралното приложение е невъзможно поради клиничното състояние на пациента, трябва да се започне интравенозна терапия с 0,01 – 0,05 mg/kg/дневно (с Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Педиатрична популация

Трябва да се приложи начална перорална доза 0,30 mg/kg/дневно разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Ако клиничното състояние на пациента не позволява перорално приложение, трябва да се приложи начална интравенозна доза 0,05 mg/kg дневно (с Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Адаптиране на дозата в периода след трансплантацията при възрастни и педиатрични пациенти
Дозите на такролимус обикновено се намаляват в периода след трансплантацията. Възможно е в някои случаи да се прекрати съпътстващата имunosупресивна терапия, като се стигне до монотерапия с такролимус.

Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да се наложат допълнителни адаптирания на дозата.

Профилактика на отхвърляне на трансплантант сърце

Възрастни

Modigraf може да се използва заедно с индукция на антитела (позволяващо по-късно започване на терапията с такролимус) или алтернативно, при клинично стабилни пациенти, без индукция на антитела.

След индукция на антитела пероралното лечение с Modigraf трябва да започне с доза 0,075 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер). Приемът трябва да започне до 5 дни след приключване на операцията, веднага щом клиничното състояние на пациента се стабилизира. Ако поради клиничното състояние на пациента пероралното приложение е невъзможно, трябва да се започне интравенозна терапия с 0,01 до 0,02 mg/kg/дневно (с Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) под формата на непрекъсната 24-часова инфузия.

Публикувана е алтернативна стратегия, при която перорален такролимус се прилага в рамките на 12 часа след трансплантацията. Този подход е запазен за пациенти без нарушена функция на органите (напр. бъбречна дисфункция). В такъв случай се използва начална перорална доза такролимус 2-4 mg дневно в комбинация с микофенолат мофетил и кортикостероиди или в комбинация със сиролимус и кортикостероиди.

Педиатрична популация

Програф се използва с или без индукция на антитела при сърдечни трансплантации на деца. При пациенти без индукция на антитела, ако лечението с такролимус започне интравенозно, препоръчаната начална доза е 0,03 - 0,05 mg/kg/дневно (с Prograf 5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) под формата на непрекъсната 24-часова инфузия с цел да се постигне концентрация на такролимус в кръвта 15 - 25 nanogram/ml. Пациентите трябва да преминат към перорална терапия веднага щом това е клинично възможно. Първата доза от пероралното лечение трябва да бъде 0,30 mg/kg/дневно и да бъде започната 8 до 12 часа след прекратяване на интравенозното приложение.

След индуциране на антитела, ако терапията с Modigraf се започне с перорално приложение, препоръчаната начална доза е 0,10 – 0,30 mg/kg/дневно, разделена на два приема (напр. сутрин и вечер).

Адаптиране на дозите в периода след трансплантацията при възрастни и педиатрични пациенти

Обикновено дозите се намаляват в периода след трансплантацията. Подобрението на състоянието на пациента след трансплантацията може да промени фармакокинетиката на такролимус и може да се наложат допълнителни адаптирания на дозата.

Преминаване между лекарствените форми на такролимус Modigraf и Prograf

При здрави доброволци системната експозиция на такролимус (AUC) при Modigraf е около 18% по-висока от тази при Prograf капсули, прилагани като еднократна доза. Няма данни за безопасност при употреба на Modigraf гранули след временно преминаване от Prograf или Advagraf при пациенти в критично състояние.

При стабилизирани пациенти, лекувани с Modigraf гранули, при които се изисква преминаване към Prograf капсули, това трябва да стане на база обща дневна доза 1:1 mg:mg. Ако е невъзможно прилагане на еквивалентни дози, общата дневна доза на Prograf трябва да бъде закръглена нагоре до възможно най-близкото количество, като сутрин се прилага по-високата, а вечер по-ниската доза.

По подобен начин, при преминаване на пациенти от Prograf капсули към Modigraf гранули общата дневна доза на Modigraf трябва по възможност да бъде равна на общата дневна доза на Prograf. Ако не е възможно преминаване на база еднакви количества, общата дневна доза на Modigraf трябва да бъде закръглена надолу до възможно най-близката дневна доза със сашета 0,2 mg и 1 mg.

Общата дневна доза на Modigraf гранули трябва да се прилага разделена на 2 еднакви дози. Ако не е възможно разделяне на еднакви дози, тогава по-високата доза се прилага сутрин, а по-ниската – вечер. Modigraf сашета не трябва да се използват на части.

Пример: Общата дневна доза на Prograf капсули е разделена на 1 mg сутрин и 0,5 mg вечер. Тогава приложете обща дневна доза на Modigraf от 1,4 mg, разделена на 0,8 mg сутрин и 0,6 mg вечер.

Най-ниските нива на такролимус трябва да се измерят преди преминаването и в рамките на 1 седмица след това. Трябва да се извърши адаптиране на дозата, за да се осигури запазването на сходна системна експозиция.

Преминаване от циклоспорин към такролимус

Трябва да се внимава, когато пациентите преминават от базирана на циклоспорин терапия към такава, базирана на такролимус (вж. точки 4.4 и 4.5). Не се препоръчва едновременното приложение на циклоспорин и такролимус. Терапията с такролимус трябва да започне след като се вземат предвид концентрациите на циклоспорин в кръвта и клиничното състояние на пациента. При високи нива на циклоспорин в кръвта прилагането трябва да се отложи. На практика базираната на такролимус терапия трябва да започне 12 – 24 часа след прекратяване на циклоспорин. Мониторирането на нивата на циклоспорин в кръвта трябва да продължи и след преминаването, тъй като клирънсът на циклоспорин може да е повлиян.

Лечение на отхвърляне на алографта

За овладяване епизодите на отхвърляне се използват увеличени дози такролимус, допълваща терапия с кортикостероиди и въвеждане на кратки курсове моно-/поликлонални антитела. Ако бъдат забелязани признаци на интоксикация, като сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.8), може да е необходимо да се намали дозата Modigraf.

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на бъбрек или черен дроб - възрастни и педиатрични пациенти

За преминаване от други имunosупресанти към Modigraf два пъти дневно лечението трябва да започне с началната перорална доза, препоръчана за първична имunosупресия.

Лечение на отхвърляне на алографта след терапия при трансплантация на сърце - възрастни и педиатрични пациенти

При възрастни пациенти, преминали на Modigraf, трябва да се прилага начална перорална доза 0,15 mg/kg/дневно, разделена на 2 приема (напр. сутрин и вечер).

При педиатрични пациенти, преминали на такролимус, трябва да се прилага начална перорална доза 0,20 – 0,30 mg/kg/дневно, разделена на 2 приема (напр. сутрин и вечер).

Лечение на отхвърляне на алографта след трансплантация на други алографти

Препоръките за дозиране при трансплантация на бял дроб, панкреас и черва се базират на ограничени данни от проспективни клинични изпитвания с лекарствената форма Prograf. Prograf е използван при пациенти с трансплантиран бял дроб с начална перорална доза 0,10 - 0,15 mg/kg/дневно, при пациенти с трансплантиран панкреас - с начална перорална доза 0,2 mg/kg/дневно, а при чревна трансплантация – с начална перорална доза 0,3 mg/kg/дневно.

Терапевтично лекарствено мониториране

Дозировката трябва преди всичко да се основава на клиничната оценка на отхвърлянето и поносимостта при всеки отделен пациент, подпомогната от мониториране на най-ниската концентрация на такролимус в цяла кръв.

С цел да се оптимизира дозировката се предлагат различни имуноанализи за определяне концентрациите на такролимус в цяла кръв. Сравненията на концентрациите, публикувани в литературата, с индивидуалните стойности в клиничната практика трябва да се преценяват внимателно, като се познават и методите за анализ. В съвременната клинична практика концентрациите в цяла кръв се монитират, като се използват методи за имуноанализ. Връзката

между най-ниските нива на такролимус (C_{12}) и системната експозиция (AUC_{0-12}) е сходна при двете форми Modigraf гранули и Prograf капсули.

Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се мониторира по време на периода след трансплантацията. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва да се определят около 12 часа след приемане на дозата Modigraf гранули, непосредствено преди следващата доза. Препоръчва се често мониториране на най-ниското ниво в началните две седмици след трансплантацията, последвано от периодично мониториране по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива в кръвта трябва да се мониторира най-малко два пъти седмично в ранния посттрансплантационен период и периодично по време на поддържащата терапия. Най-ниските нива на такролимус в кръвта трябва също да се мониторира внимателно при клинични признаци за токсичност или остро отхвърляне, след преминаване от Modigraf гранули към Prograf капсули, след адаптиране на дозата, след промени в имunosупресивния режим или след едновременно прилагане на вещества, които биха могли да променят концентрациите на такролимус в цяла кръв (вж. точка 4.5). Честотата на мониториране на кръвните нива трябва да се базира на клиничната необходимост. Тъй като такролимус е вещество с нисък клирънс, може да минат няколко дни след адаптирането на схемата на дозиране на Modigraf до постигане на таргетното стационарно състояние (вж. точка 5.2).

Данните от клиничните проучвания показват, че мнозинството пациенти се повлияват успешно, ако най-ниските концентрации на такролимус в кръвта се поддържат под 20 panogram/ml. Необходимо е да се има предвид клиничното състояние на пациента, когато се интерпретират нивата в цяла кръв. В клиничната практика най-ниските нива в цяла кръв обикновено са в границите 5 – 20 panogram/ml при реципиенти с чернодробен трансплантат и 10 – 20 panogram/ml при пациенти с бъбречен и сърдечен трансплантат в ранния период след трансплантацията. Впоследствие, по време на поддържащата терапия, концентрациите в кръвта са в границите 5 – 15 panogram/ml при реципиенти на чернодробен, бъбречен и сърдечен трансплантат.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко черно увреждане може да се наложи намаляване на дозата с цел най-ниските нива в кръвта да се попоръчваните таргетни граници.

Бъбречно увреждане

Тъй като фармакокинетиката на такролимус не се влияе от бъбречната функция (вж. точка 5.2), не се налага адаптиране на дозата. Все пак, поради нефротоксичния потенциал на такролимус, се препоръчва внимателно мониториране на бъбречната функция (включително серийни серумни концентрации на креатинин, изчисление на креатининов клирънс и мониториране на отделената урина).

Раса

В сравнение с представителите на бялата раса, пациентите от черната раса може да се нуждаят от по-високи дози такролимус за постигане на сходни най-ниски нива.

Пол

Досега няма доказателства, че за пациентите мъже и жени са необходими различни дози за постигане на сходни най-ниски нива.

Пациенти в старческа възраст

Досега няма налични доказателства, че при пациенти в старческа възраст е необходимо адаптиране на дозирането.

Педиатрична популация

Обикновено педиатричните пациенти се нуждаят от дози $1\frac{1}{2}$ - 2 пъти по-високи от дозите за възрастни, за да се достигнат сходни нива в кръвта.

Начин на приложение

Обикновено лечението с такролимус започва с перорално приложение. Ако е необходимо прилагането на такролимус може да започне с Modigraf гранули, суспендирани във вода, чрез назогастрална сонда.

Препоръчва се пероралната дневна доза Modigraf да се прилага разделена на 2 приема (например сутрин и вечер).

Modigraf гранули по правило трябва да се приемат на празен стомах или поне 1 час преди или 2 до 3 часа след хранене, за да се постигне максимална абсорбция (вж. точка 5.2).

Необходимата доза се изчислява според теглото на пациента, при използване на най-малкия възможен брой сашета. За приготвяне на суспензия в чаша трябва да се използват 2 ml вода (със стайна температура) за 1 mg такролимус (максимум 50 ml, в зависимост от телесното тегло). Не трябва да се използват материали, съдържащи поливинилхлорид (PVC) (вж. точка 6.2). Гранулите се добавят към водата и се разбъркват. Не се препоръчва използване на каквито и да е течности или прибори за изпразване на сашетата. Суспензията може да бъде изтеглена със спринцовка или погълната директно от пациента. След това чашата се изплаква с малко количество вода и течността се изпива от пациента. Суспензията трябва да бъде приета веднага след приготвяне.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към такролимус или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1. Свръхчувствителност към други макролиди.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма данни за безопасност при употреба на Modigraf гранули след временно преминаване от Prograf или Advagraf при пациенти в критично състояние.

Modigraf не трябва да се заменя с Advagraf, тъй като не може да се изключи клинично значима разлика в биоеквивалентността между двете лекарствени форми. Наблюдавани са лекарствени грешки, включително невнимателно, неумишлено или безконтролно заместване на лекарствените форми на такролимус с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване. Това е довело до проява на сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне на присадката или на други нежелани реакции, които биха могли да са следствие както на недостатъчна експозиция така и на свръхекспозиция на такролимус. Пациентите трябва да се лекуват с една от лекарствените форми на такролимус, при спазване на съответната дневна схема на прилагане; промяна на лекарствената форма или на схемата на прилагане трябва да се прави само под непосредствено наблюдение от специалист трансплантолог (вж. точки 4.4 и 4.8).

По време на началния период след трансплантацията рутинно трябва да се мониторира следните показатели: кръвно налягане, ЕКГ, неврологичен и очен статус, концентрация на глюкоза в кръвта на гладно, електролити (по-специално калий), чернодробни и бъбречни функционални тестове, хематологични параметри, стойности на коагулационните показатели и определяне на плазмен протеин. Ако се наблюдават клинично релевантни промени, трябва да се има предвид адаптиране на имunosупресивния режим.

Вещества с потенциал за взаимодействие

Инхибитори или индуктори на CYP3A4 трябва да се прилагат едновременно с такролимус само след консултация със специалист трансплантолог, поради потенциала за лекарствени взаимодействия, водещи до сериозни нежелани реакции, включително отхвърляне или токсичност (вж. точка 4.5).

Инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на инхибитори на CYP3A4 може да повиши нивата на такролимус в кръвта, което може да доведе до сериозни нежелани реакции, включително нефротоксичност,

невротоксичност и удължаване на QT интервала. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4 (като например ритонавир, кобицистат, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин или йозамицин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата на такролимус, ако е подходящо, за поддържане на постоянна експозиция на такролимус. Бъбречната функция, ЕКГ, включително QT интервалът и клиничното състояние на пациента също трябва да се мониторира внимателно. Адаптирането на дозата трябва да се основава на индивидуалното състояние на всеки пациент. Може да се наложи незабавно намаляване на дозата към момента на започване на лечението (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на инхибитори на CYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до субтерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което се изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

Индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба с индуктори на CYP3A4 може да намали нивата на такролимус в кръвта, като потенциално увеличи риска от отхвърляне на трансплантата. Препоръчва се избягване на съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин) с такролимус. Ако не може да се избегне, нивата на такролимус в кръвта трябва да се мониторира често, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение, под наблюдението на специалист трансплантолог, за да се адаптира дозата, ако е необходимо, така че да се поддържа постоянна експозиция на такролимус. Функцията на присадката също трябва да се мониторира внимателно (вж. точка 4.5).

По подобен начин прекратяването на прилагането на индуктори на CYP3A4 може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус и така да доведе до супратерапевтични нива на такролимус в кръвта, поради което изисква внимателно мониториране и наблюдение от специалист трансплантолог.

P-гликопротеин

Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, които инхибират P-гликопротеина, тъй като може да възникне повишаване на нивата на такролимус. Нивата на такролимус в цяла кръв и клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдават внимателно. Може да се наложи коригиране на дозата такролимус (вж. точка 4.5).

Растителни продукти

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, трябва да се избягват по време на прием на Modigraf поради риска от взаимодействия, които водят или до понижение на концентрациите на такролимус в кръвта и до намаляване на клиничния му ефект, или до повишение на концентрациите на такролимус в кръвта и риск от токсичност на такролимус (вж. точка 4.5).

Други взаимодействия

Едновременното приложение на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва и да се внимава когато такролимус се прилага при пациенти, които преди са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.5).

Трябва да се избягва приема на високи дози калий или калий-съхраняващи диуретици (вж. точка 4.5).

Някои комбинации на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават невротоксичен ефект, може да увеличат риска от тези ефекти (вж. точка 4.5).

Ваксиниране

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективна. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Нефротоксичност

Такролимус може да доведе до нарушение на бъбречната функция при пациенти след трансплантация. Без активна интервенция, остро бъбречно увреждане може да прогресира до хронично бъбречно увреждане. Пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да се проследяват внимателно, тъй като дозата на такролимус може да е необходимо да се намали. Рискът от нефротоксичност може да се повиши, когато такролимус се прилага едновременно с лекарства, свързани с нефротоксичност (вж. точка 4.5). Трябва да се избягва съпътстващата употреба на такролимус с лекарства, за които е известно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, най-ниското ниво на такролимус в кръвта и бъбречната функция трябва да се следи внимателно и да се обмисли намаляване на дозата, ако възникне нефротоксичност.

Стомашно-чревни нарушения

При пациенти, лекувани с такролимус, се съобщава за стомашно-чревна перфорация. Тъй като стомашно-чревната перфорация е медицински значимо събитие, което може да доведе до животозастрашаващо или сериозно състояние, трябва да се има предвид адекватно лечение, незабавно след настъпване на суспектни симптоми или признаци.

Тъй като нивата на такролимус в кръвта може значимо да се променят по време на диария, се препоръчва извънредно мониториране на концентрациите на такролимус по време на диария.

Сърдечни нарушения

В редки случаи се наблюдават вентрикуларна хипертрофия или хипертрофия на септума, съобщавани като кардиомиопатии. Повечето случаи са обратими и се проявяват при най-ниски концентрации на такролимус в кръвта, много по-високи от препоръчаните максимални нива. Други фактори, които увеличават риска от тези клинични състояния, включват съществуващо преди това сърдечно заболяване, употреба на кортикостероиди, хипертония, бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност, инфекции, претоварване с течности и едем. Следователно пациентите с висок риск, особено млади пациенти и тези, които получават значителна имуносупресия, трябва да се мониторира с помощта на ехокардиография или ЕКГ преди и след трансплантацията (напр. в началото на 3 месеца и след това на 9-12 месеца). Ако се развият аномалии, трябва да се има предвид понижаване на дозите Modigraf или смяна на лечението с друго имуносупресивно средство. Такролимус може да удължи QT интервала и може да причини *Torsades de pointes*. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала, включително пациенти с лична или фамилна анамнеза за QT удължаване, конгестивна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии и електролитни нарушения. Трябва да се обърща внимание също и при пациенти, диагностицирани или суспектни за синдром на вроден удължен QT интервал или придобито QT удължаване, или пациенти на едновременно лечение с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, предизвикват електролитни нарушения че увеличават експозицията на такролимус (вж. точка 4.5).

Лимфопролиферативни нарушения и злокачествени новообразувания

За пациенти, лекувани с такролимус, е съобщавано за развитие на свързани с Epstein-Barr Virus (EBV) лимфопролиферативни нарушения (вж. точка 4.8). Комбинацията от имуносупресори, като антилимфоцитни антитела (напр. базиликсимаб, даклизумаб), прилагани едновременно, увеличава риска от свързани с EBV лимфопролиферативни нарушения. Съобщено е, че отрицателните за EBV-VCA (Вирусен капсиден антиген) пациенти са изложени на повишен риск от развиване на лимфопролиферативни нарушения. Следователно, за тази група пациенти серологията на EBV-VCA трябва да се установява със сигурност преди да започне лечение с Modigraf. По време на лечението се препоръчва внимателно мониториране за EBV-PCR. Положителното EBV-PCR може да продължи с месеци и само по себе си не е показателно за лимфопролиферативно заболяване или лимфома.

Както и при другите мощни имunosупресивни съединения, рискът от вторичен рак е неизвестен (вж. точка 4.8).

Както и при другите имunosупресивни средства, поради потенциалния риск от злокачествени кожни промени експозицията на слънчева светлина и UV лъчи трябва да се ограничи чрез носене на защитно облекло и употреба на слънцезащитни средства с висок фактор.

Инфекции, включително опортюнистични инфекции

Пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Modigraf, са изложени на повишен риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), например CMV инфекция, нефропатия, причинена от BK вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус. Пациентите са изложени също на повишен риск от инфекции с вирус на хепатит (например реактивация и *de novo* инфекция с хепатит В и С, както и хепатит Е вирус, които може да станат хронични). Тези инфекции често са свързани с високо общо имunosупресорно натоварване и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, включително отхвърляне на присадката, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се чернодробна или бъбречна функция или неврологични симптоми. За превенция и овладяване на инфекциите трябва да се следват съответните клинични ръководства.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Има съобщения за развитие на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) при пациенти, лекувани с такролимус. Ако пациенти, приемащи такролимус, развият симптоми, насочващи към PRES, като: главоболие, променено психично състояние, гърчове и зрителни нарушения, трябва да бъде направено радиологично изследване (напр. ЯМР). Ако бъде диагностициран PRES, се препоръчва адекватен контрол на кръвното налягане и гърчовете и незабавно прекратяване на системно прилагания такролимус. Повечето пациенти се възстановяват напълно след прилагането на подходящи мерки.

Нарушения на очите

Нарушения на очите, понякога прогресиращи до загуба на зрението, са съобщавани при пациенти лекувани, с такролимус. При някои случаи се съобщава за възстановяване при преминаване към алтернативна имunosупресия. Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за промени в зрителната острота, промени в цветното зрение, замъглено зрение или дефекти в зрителното поле и в такива случаи се препоръчва незабавна оценка с насочване към офталмолог, ако е подходящо.

Тромботична микроангиопатия (Thrombotic microangiopathy TMA) (включително хемолитичен уремичен синдром (Haemolytic uraemic syndrome HUS) и тромботична тромбоцитопенична пурпура (Thrombotic thrombocytopenic purpura TTP)

Диагнозата TMA, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура (TTP) и хемолитичен уремичен синдром (HUS), понякога водеща до бъбречна недостатъчност или летален изход, трябва да се има предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и повишена температура. Ако се диагностицира TMA, е необходимо незабавно лечение и трябва да се обмисли спиране на такролимус по преценка на лекуващия лекар.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура).

Чиста аплазия на еритроцитите

Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (PRCA) при пациенти лекувани с такролимус. Всичките пациенти съобщават за рискови фактори за PRCA, като инфекция с парвовирус B19, съпътстващо заболяване или съпътстващо лечение, свързани с PRCA.

Специални популации

Съществува ограничен опит при пациенти, различни от бялата раса, и пациенти с повишен имунологичен риск (напр. ретрансплантация, данни за панел реактивни антитела, PRA).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да е необходимо намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Помощни вещества

Тъй като Modigraf гранули съдържа лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболитни взаимодействия

Наличният в системното кръвообращение такролимус се метаболизира чрез CYP3A4 в черния дроб. Има доказателства също и за стомашно-чревен метаболизъм чрез CYP3A4 в чревната стена. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти или растителни лекарства, които инхибират или индуцират CYP3A4, може да повлияят върху метаболизма на такролимус и чрез това да увеличат или да намалят нивата му в кръвта. По подобен начин прекратяването на прилагането на такива продукти или растителни лекарства може да повлияе върху скоростта на метаболизиране на такролимус, а оттам и върху нивата на такролимус в кръвта.

Фармакокинетичните проучвания показват, че повишаването на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, е резултат основно от повишаването на пероралната бионаличност на такролимус, което се дължи на инхибирането на гастроинтестиналния метаболизъм. Ефектът върху чернодробния клирънс е по-слабо изразен.

Силно се препоръчва непосредствено мониториране на концентрациите на такролимус в кръвта под наблюдението на специалист трансплантолог, както и мониториране на функцията на присадката, удължаването на QT интервала (с ЕКГ), бъбречната функция и други нежелани реакции, включително невротоксичност, когато се използват едновременно вещества, които може да променят метаболизма на CYP3A4 и да се адаптира или прекъсне дозата на такролимус, ако е подходящо, за да се поддържа сходна експозиция в кръвта (вж. точки 4.2 и 4.4). По подобен начин пациентите трябва да бъдат мониториран внимателно, когато използват такролимус едновременно с няколко вещества, които влияят на CYP3A4, тъй като ефектите върху експозицията на такролимус може да бъдат усилен или намалени.

Лекарствените продукти, които имат ефект върху такролимус, са посочени в таблицата по-долу. Примерите за лекарствени взаимодействия нямат за цел да бъдат изчерпателни или всеобхватни и поради това трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта на всяко лекарство, което се прилага едновременно с такролимус, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и конкретните действия, които да бъдат предприети по отношение на едновременното приложение.

Лекарствени продукти, които имат ефект върху такролимус

Клас или име на лекарството/веществото	Ефект на лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременното приложение
Грейпфрут или сок от грейпфрут	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например	Да се избягва грейпфрут или сок от грейпфрут

	невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4].	
Циклоспорин	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти.	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на циклоспорин и такролимус [вж. точка 4.4].
Продукти, известни с нефротоксичните или невротоксичните си ефекти: аминогликозиди, гиразни инхибитори, ванкомицин, сулфаметоксазол + триметоприм, НСПВС, ганцикловир, ацикловир, амфотерицин Б, ибупрофен, цидофовир, фоскарнет	Може да се повишат нефротоксичните или невротоксичните ефекти на такролимус.	Трябва да се избягва съпътстващата употреба на такролимус с лекарства, за които е извесно, че притежават нефротоксични ефекти. Когато едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се мониторира бъбречната функция и други нежелани реакции и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо.
Силни инхибитори на СYP3A4: противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), макролидни антибиотици (например телитромицин, тролеандомицин, кларитромицин, йозамицин), HIV протеазни инхибитори (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), HCV протеазни инхибитори (например телтапревир, боцепревир и комбинацията от омбитасвир и паритапревир с ритонавир, използвана със и без дазабувир), нефазодон, фармакокинетичния енхансер кобицистат и инхибиторите на киназата идеализиб и церитиниб. Наблюдавани са също силни взаимодействия с макролидния антибиотик еритромицин.	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например нефротоксичност, невротоксичност, удължаване на QT интервала), което изисква внимателно мониториране [вж. точка 4.4]. Може да възникнат бързи и резки повишения на нивата на такролимус още в рамките на 1 – 3 дни след едновременното приложение въпреки незабавното намаляване на дозата такролимус. Общата експозиция на такролимус може да се увеличи >5 пъти. Когато се прилагат едновременно комбинации с ритонавир, експозицията на такролимус може да се повиши >50 пъти. При почти всички пациенти може да е необходимо намаляване	Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне едновременно прилагане на силен инхибитор на СYP3A4, обмислете възможността за пропускане на дозата такролимус в деня, в който е започнат приемът на силен инхибитор на СYP3A4. Започнете отново приема на такролимус на следващия ден с намалена доза въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Промените на дозата такролимус и/или на честотата на прилагане трябва да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят повторно при и след завършване на прилагането на инхибитора на СYP3A4. При завършване на

	<p>на дозата такролимус и може да се наложи също временно прекъсване на приема на такролимус. Ефектът върху концентрацията на такролимус в кръвта може да остане няколко дни след приключване на едновременното приложение.</p>	<p>прилагането съответната доза и честота на прилагане на такролимус трябва да се определи въз основа на концентрациите на такролимус в кръвта. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p>Умерени или слаби инхибитори на СYP3A4: противогъбични средства (например флуконазол, изавуконазол, клотримазол, миконазол), макролидни антибиотици (например азитромицин,), блокери на калциевите канали (например нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил), амиодарон, даназол, етинилестрадиол, ланзопразол, омепразол, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир, противовирусни срещу HCV, летермовир срещу CMV и тирозин киназаните инхибитори нилотиниб, кризотиниб, иматиниб и растителни лекарства (от традиционната китайска медицина), съдържащи екстракти от <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4]. Може да възникне бързо повишаване на нивото на такролимус.</p>	<p>Често мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв, като се започне през първите няколко дни от едновременното приложение. Намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p><i>In vitro</i> следните вещества са показали, че са потенциални инхибитори на метаболизма на такролимус: бромокриптин, кортизон, дапсон, ерготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, мидазолам, нилвадипин, норетистерон, хинидин, тамоксифен.</p>	<p>Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала) [вж. точка 4.4].</p>	<p>Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, ЕКГ за удължаване на QT интервала и други нежелани реакции.</p>
<p>Силни индуктори на СYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, апалутамид, ензалутамид, митотан или жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4]. Максимален ефект върху концентрациите на</p>	<p>Препоръчва се избягване на съпътстваща употреба. Ако не може да се избегне, пациентите може да е необходимо повишаване на дозата такролимус при пациентите. Промените на дозата на такролимус трябва</p>

	такролимус в кръвта може да бъде постигнат 1 – 2 седмици след едновременното приложение. Ефектът може да остане 1 – 2 седмици след приключване на лечението.	да се индивидуализират и адаптират според нуждата въз основа на най-ниските концентрации на такролимус, които трябва да се оценят към момента на инициране, да се мониторира често през цялото време (като се започне през първите няколко дни) и да се оценят отново при и след завършване на прилагането на индуктора на СУРЗА4. След завършване на използването на индуктора на СУРЗА4 дозата на такролимус може да се наложи да бъде адаптирана постепенно. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Умерени индуктори на СУРЗА4: метамизол, фенобарбитал, изониазид, рифабутин, ефавиренц, етравирин, невирапин; слаби индуктори на СУРЗА4: флуклоксацилин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4].	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Каспофунгин	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне. Механизмът на взаимодействие не е установен.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Канабидиол (инхибитор на P-gp)	Съобщава се за повишени нива на такролимус в кръвта при съпътстваща употреба на такролимус с канабидиол. Това може да се дължи на инхибиране на P-гликопротеина в червата, което води до повишаване на бионаличността на такролимус.	Такролимус и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се мониторира внимателно за нежелани реакции. Трябва да се мониторира най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се адаптира дозата на такролимус, ако е необходимо [вж. точки 4.2 и 4.4].
Продукти, известни с високия си афинитет към плазмените протеини, например: НСПВС, перорални антикоагуланти, перорални антидиабетни средства	Такролимус екстензивно се свързва с плазмените протеини. Трябва да се имат предвид възможните взаимодействия с други активни вещества, известни с високия си афинитет към плазмените протеини.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2].

Прокинетици средства: метоклопрамид, циметидин и магнезиев/алуминиев хидроксид	Може да се повишат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от сериозни нежелани реакции (например невротоксичност, удължаване на QT интервала).	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и намаляване на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на бъбречната функция, за удължаване на QT интервала с ЕКГ и за други нежелани реакции.
Поддържащи дози кортикостероиди	Може да се понижат най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и да се увеличи рискът от отхвърляне [вж. точка 4.4].	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и увеличаване на дозата такролимус, ако е необходимо [вж. точка 4.2]. Внимателно мониториране на функцията на присадката.
Висока доза преднизолон или метилпреднизолон	Може да има влияние върху нивата на такролимус в кръвта (повишаване или понижаване), когато се прилага за лечение на остро отхвърляне.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо.
Директно действаща антивирусна (DAA) терапия	Може да има влияние върху фармакокинетиката на такролимус чрез промени в чернодробната функция по време на DAA терапия, свързана с клирънс на хепатитен вирус. Може да се получи понижаване на нивата на такролимус в кръвта. Потенциалът за инхибиране на CYP3A4 на някои DAA обаче може да намали този ефект или да доведе до повишени нива на такролимус в кръвта.	Мониториране на най-ниските концентрации на такролимус в цяла кръв и адаптиране на дозата такролимус, ако е необходимо, за да се осигури продължителна ефикасност и безопасност.

Съпътстващото приложение на такролимус с инхибитор на таргета за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. сиролимус, еверолимус) може да повиши риска от тромботична микроангиопатия (включително хемолитичен уремичен синдром и тромботична тромбоцитопенична пурпура) (вж. точка 4.4).

Тъй като лечението с такролимус може да е свързано с хиперкалиемия или може да засили вече съществуваща хиперкалиемия, трябва да се избягва повишен прием на калий, или калий съхраняващи диуретици (напр. амилорид, триамтерен или спиронолактон) (вж. точка 4.4). Необходимо е повишено внимание, когато такролимус се прилага едновременно с други вещества, които повишават серумния калий като например триметоприм и котримоксазол (триметоприм/ сулфаметоксазол), тъй като е известно че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Препоръчва се внимателно проследяване на нивата на серумния калий.

Ефект на такролимус върху метаболизма на други лекарствени продукти

Такролимус е известен инхибитор на СУРЗА4; затова съпътстващата му употреба с лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез СУРЗА4, може да влияе върху техния метаболизъм.

Времето на полуживот на циклоспорин е удължено, когато се приема заедно с такролимус. Освен това може да се появят синергични/адитивни нефротоксични ефекти. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на циклоспорин и такролимус и трябва да се внимава, когато такролимус се прилага при пациенти, които преди това са получавали циклоспорин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Такролимус увеличава концентрацията на фенитоин в кръвта.

Тъй като такролимус може да понижи клирънса на контрацептиви на базата на стероиди, а това води до увеличена хормонална експозиция, трябва особено да се внимава, когато се взима решение за контрацептивни мерки.

Познанията за взаимодействието между такролимус и статини са ограничени. Клиничните данни показват, че фармакокинетиката на статините като цяло не се променя при едновременно приложение на такролимус.

Данни от опити с животни показват, че такролимус може потенциално да намали клирънса и да увеличи времето на полуживот на пентобарбитал и феназон.

Микофенолова киселина. Трябва да се подхожда с повишено внимание при комбинирана терапия, когато се преминава от циклоспорин, който влияе на ентерохепаталната рециркуляция на микофенолова киселина, към такролимус, който няма този ефект, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на микофенолова киселина. Лекарствата, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на микофенолова киселина, имат потенциал да намалят плазмените нива и ефикасността на микофенолова киселина. Терапевтичното лекарствено мониториране на микофенолова киселина може да бъде подходящо при преминаване от циклоспорин към такролимус или обратното.

Имуносупресивните средства може да повлияят отговора към ваксинация и ваксинацията по време на лечение с такролимус може да бъде по-малко ефективно. Употребата на живи, атеноирирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните, получени при хора, показват, че такролимус преминава през плацентата. Ограничени данни от реципиенти на органични трансплантати не показват по-висок риск от нежелани реакции върху протичането и изхода на бременността при лечение с такролимус в сравнение с другите имуносупресивни продукти. Все пак са съобщени случаи на спонтанен аборт. До момента няма други значими епидемиологични данни. Лечение с такролимус при бременни жени може да се обмисли, когато няма по-безопасна алтернатива и когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса. В случай на експозиция на такролимус *in utero* се препоръчва мониториране на новороденото за потенциални нежелани събития (особено ефекти върху бъбреците). Съществува риск за преждевременно раждане (< 37 седмици) (честота 66 от 123 раждания, т.е. 53,7%; данните обаче показват, че повечето от новородените са с нормално за гестационната си възраст тегло), както и за хиперкалиемия при новороденото (честота 8 от 111 новородени, т.е. 7,2%), която се нормализира спонтанно.

При плъхове и зайци такролимус предизвиква ембриофетална токсичност при дози, които са показали токсичност за майката (вж. точка 5.3). Такролимус засяга фертилитета при мъжки плъхове (вж. точка 5.3).

Кърмене

Данните при хора показват, че такролимус се екскретира в кърмата. Тъй като вредните му ефекти върху новороденото не може да бъдат изключени, жените не трябва да кърмят докато приемат такролимус.

Фертилитет

При плъхове е наблюдаван негативен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет, изразен като намаление на броя на сперматозоидите и тяхната подвижност (вж.точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Такролимус може да предизвика зрителни и неврологични нарушения. Този ефект може да се засили, ако заедно с такролимус се консумира и алкохол.

Не са провеждани проучвания за ефектите на такролимус (Modigraf) върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на нежеланите реакции, свързани с имunosупресивни средства, често се определя трудно поради основното заболяване и едновременната употреба на няколко лекарствени продукта.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (проверяващи се при > 10% от пациентите) са тремор, бъбречно увреждане, хипергликемични състояния, захарен диабет, хиперкалиемия, инфекции, хипертония и инсомния.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Както е добре известно за други мощни имunosупресивни средства, пациентите, получаващи такролимус, са изложени на повишен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, протозойни). Протичането на съществуващи инфекции може да се влоши. Може да се появят и генерализирани и локализиращи инфекции.

Има съобщения за случаи на CMV инфекция, нефропатия, причинена от ВК вирус, както и за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от JC вирус при пациенти, на които са прилагани имunosупресори, включително Modigraf.

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Пациентите, подложени на имunosупресивна терапия, са изложени на по-висок риск от развитие на злокачествени заболявания. Съобщава се за доброкачествени, както и за злокачествени неоплазми, включително и свързаните с EBV лимфопротроферативни нарушения и кожни злокачествени образувания във връзка с лечение с такролимус.

Нарушения на кръвта и лимфната система

чести:	анемия, тромбоцитопения, левкопения, отклонения при анализи на еритроцити, левкоцитоза
нечести:	коагулопатии, панцитопения, неутропения, отклонения при анализи на кръвосъсирване и кървене, тромботична микроангиопатия
редки:	тромботична тромбоцитопенична пурпура, хипопротромбинемия
с неизвестна честота:	чиста аплазия на еритроцитите, агранулоцитоза, хемолитична анемия, фебрилна неутропения

Нарушения на имунната система

Алергични и анафилактични реакции са наблюдавани при пациенти, получаващи такролимус (вж. точка 4.4).

Нарушения на ендокринната система

редки: хирзутизъм

Нарушения на метаболизма и храненето

много чести: захарен диабет, хипергликемични състояния, хиперкалиемия
чести: метаболитна ацидоза, други отклонения в електролитния баланс, хипонатриемия, претоварване с течности, хиперурикемия, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипокалциемия, понижен апетит, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипертриглицеридемия, хипофосфатемия
нечести: дехидратиране, хипогликемия, хипопротеинемия, хиперфосфатемия

Психични нарушения

много чести: безсъние
чести: обърканост и дезориентация, депресия, симптоми на тревожност, халюцинации, психични нарушения, депресивно настроение, нарушения и разстройства на настроението, кошмари
нечести: психотични нарушения

Нарушения на нервната система

много чести: главоболие, тремор
чести: нарушения на нервната система, припадъци, нарушения на съзнанието, периферни невропатии, замаяност, парестезии и дизестезии, влошаване на почерка
нечести: енцефалопатия, хеморагии в ЦНС и мозъчно-съдови инциденти, кома, нарушения в речта и езика, парализа и пареза, амнезия
редки: хипертония
много редки: миастения
с неизвестна честота: синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

Нарушения на очите

чести: нарушения на очите, замъглено виждане, фотофобия
нечести: катаракта
редки: слепота
с неизвестна честота: оптична невропатия

Нарушения на ухото и лабиринта

чести: шум в ушите
нечести: намален слух
редки: невросензорна глухота
много редки: увреден слух

Сърдечни нарушения

чести: исхемични нарушения на коронарните артерии, тахикардия
нечести: сърдечна недостатъчност, вентрикуларни аритмии и сърдечен арест, суправентрикуларни аритмии, кардиомиопатии, вентрикуларна хипертрофия, палпитации
редки: перикарден излив
много редки: *Torsades de pointes*

Съдови нарушения

много чести: хипертония
чести: тромбоемболични и исхемични събития, съдови нарушения, свързани с хипотония, хеморагия, периферни съдови нарушения
нечести: дълбока венозна тромбоза на крайник, шок, инфаркт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

чести:	паренхимни белодробни нарушения, диспнея, плеврален излив, кашлица, фарингит, конгестия на носа и възпаления
нечести:	респираторна недостатъчност, нарушения на респираторния тракт, астма
редки:	остър респираторен дистрес синдром

Стомашно-чревни нарушения

много чести:	диария, гадене
чести:	стомашно-чревни признаци и симптоми, повръщане, стомашно-чревни и абдоминални болки, стомашно-чревни възпалителни състояния, стомашно-чревни хеморагии, стомашно-чревна улцерация и перфорация, асцит, стоматит и улцерация, констипация, диспептични признаци и симптоми, флатуленция, подуване и раздуване, кашави изпражнения
нечести:	остър и хроничен панкреатит, паралитичен илеус, гастроэзофагеална рефлуксна болест, нарушено изпражнение на стомаха
редки:	псевдокиста на панкреаса, субилеус

Хепато-билиарни нарушения

чести:	нарушения на жлъчния канал, увреждане на чернодробните клетки и хепатит, холестаза и жълтеница
редки:	венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на чернодробната артерия
много редки:	чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

чести:	обрив, пруритус, алоpecia, акне, засилено изпотяване
нечести:	дерматит, фоточувствителност
редки:	токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).
много редки:	синдром на Stevens-Johnson

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

чести:	артралгия, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
нечести:	ставни нарушения
Редки:	намалена подвижност

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

много чести:	бъбречно увреждане
чести:	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, бъбречна тубулна некроза, нарушения на пикочните пътища, олигурия, симптоми от страна на пикочния мехур и уретрата
нечести:	хемолитичен уремичен синдром, анурия
много редки:	нефропатия, хеморагичен цистит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

нечести:	дисменорея и маточно кървене
----------	------------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

чести:	фебрилни състояния, болка и дискомфорт, астенични състояния, едем, нарушено възприятие за телесната температура
нечести:	грипоподобно заболяване, чувство за нервност, неестествено усещане, мултиорганна недостатъчност, усещане за натиск в гърдите, нарушена поносимост към температура
редки:	отпадналост, язва, стягане в гърдите, жажда
много редки:	увеличена мастна тъкан

Изследвания:

много чести:	отклонения в чернодробните функционални тестове
чести:	увеличена алкална фосфатаза, увеличено телесно тегло
нечести:	увеличена амилаза, абнормни находки в ЕКГ, абнормни пулс и сърдечна честота, намаление на телесното тегло, повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта
много редки:	абнормна ехокардиография, удължаване на QT интервала на електрокардиограма

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

чести:	първично нарушение на функцията на присадката
--------	---

Описание на определени нежелани реакции:

Болка в крайниците е описана в редица публикувани съобщения на случаи като компонент от калциневринов инхибитор-индуциран болков синдром (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome - CIPS). Обикновено се проявява като двустранна (симетрична), силна, възходяща болка в долните крайници и може да бъде свързана със супратерапевтични нива на такролимус. Синдромът може да се повлияе от понижаване на дозата на такролимус. При някои случаи е било необходимо преминаване към алтернативна имуносупресия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарството продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщени се за няколко случая на случайно предозиране при такролимус; симптомите са включвали тремор, главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия и увеличение на нивата на уреен азот в кръвта, серумните концентрации на креатинин и нивата на аланин аминотрансферазата. Няма специфичен антидот на такролимус. При предозиране трябва да се проведат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

Поради високата му молекулярна маса, малката разтворимост във вода и екстензивното свързване с еритроцити и плазмени протеини се очаква, че такролимус не може да се диализира. При отделни пациенти с много високи плазмени нива, хемофилтрация или диафилтрация са били ефективни за понижаване на токсичните концентрации. В случай на перорална интоксикация може да помогне стомашна промивка и/или употреба на адсорбенти (като активен въглен), ако се приложат скоро след поглъщането.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD02

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

На молекулярно ниво ефектите на такролимус очевидно се медиатират чрез свързване с цитозолен протеин (FKBP12), който отговаря за вътреклетъчното кумулиране на съединението.

FKBP12- такролимус комплексът специфично и компетитивно се свързва с калциневрин, инхибира го, води до калций-зависимо инхибиране на пътищата на Т-клетъчната сигнална трансдукция и така предотвратява транскрипцията на дискретен комплект лимфокинови гени.

Такролимус е мощно имуносупресивно средство и е с доказана активност в опити *in vitro* и *in vivo*.

По-специално такролимус инхибира образуването на цитотоксичните лимфоцити, които са отговорни за отхвърляне на присадката. Такролимус потиска активирането на Т-клетките и зависимата от

T-хелперни клетки пролиферация на B-клетки, както и образуването на лимфокини (като интерлевкини-2, -3 и γ -интерферон) и експресията на интерлевкин-2 рецептора.

Клинична ефикасност и безопасност на такролимус, приеман два пъти дневно при първоначални трансплантации на органи

В публикувани проспективни проучвания пероралният такролимус (прилаган като Prograf капсули) е изпитван като първично имunosупресивно средство при около 175 пациенти след белодробна, 475 пациенти след панкреасна и 630 пациенти след чревна трансплантация. Профилът на безопасност на пероралния такролимус при тези публикации е подобен на този, за който се съобщава при по-големи проучвания, където такролимус се използва като първично лечение при трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце. Резултатите за ефикасността от най-големите проучвания за всяка индикация са обобщени по-долу.

Трансплантация на бял дроб

Междинният анализ на едно скорошно многоцентрово проучване обсъжда 110 пациенти, подложени на рандомизиране 1:1 с такролимус или циклоспорин. Такролимус е започнат като непрекъсната интравенозна инфузия в доза от 0,01 до 0,03 mg/kg/дневно, а пероралният такролимус е приложен в доза от 0,05 до 0,3 mg/kg/дневно. В първата година след трансплантацията е съобщена по-ниска честота на случаите на остро отхвърляне за пациентите на такролимус в сравнение с тези на циклоспорин (11,5% срещу 22,6%) и по-ниска честота на хронично отхвърляне - облитериращ бронхиолит (2,86% срещу 8,57%). Преживяемостта в първата година на пациентите е 80,8 % в групата на такролимус и 83% в циклоспориновата група.

Друго рандомизирано проучване включва 66 пациенти на такролимус, сравнени с 67 пациенти на циклоспорин. Такролимус е приложен в началото под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,025 mg/kg/дневно и перорално в доза 0,15 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата за достигане на желаните най-ниски концентрации в кръвта от 10 до 20 nanogram/ml. Преживяемостта на пациентите за първата година в групата с такролимус е 83% и 71% в циклоспориновата група, а за втората година – съответно 76% и 66%. Епизодите на остро отхвърляне за 100 пациентодни са по-малко на брой в групата с такролимус (0,85 епизода) отколкото в циклоспориновата група (1,09 епизода). Облитериращ бронхиолит се развива при 21,7% от пациентите в групата с такролимус спрямо 38% при пациентите в циклоспориновата група ($p = 0,025$). Значително повече пациенти, лекувани с циклоспорин ($n = 13$), е трябвало да преминат на такролимус в сравнение с пациентите, лекувани с такролимус и преминали на циклоспорин ($n = 2$), ($p = 0,02$).

В друго двуцентрово проучване 26 пациенти са рандомизирани в група с такролимус спрямо 24 пациенти в група с циклоспорин. В началото такролимус е приложен под форма на непрекъсната интравенозна инфузия в доза 0,05 mg/kg/дневно, а перорално се прилага доза от 0,1 до 0,3 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните най-ниски нива в кръвта от 12 до 15 nanogram/ml. Преживяемостта в първата година е 73,1% в групата с такролимус и 79,2% в циклоспориновата група. В групата на такролимус липсата на остро отхвърляне е по-висока на шестия месец (57,7% спрямо 45,8%) и 1 година след белодробната трансплантация (50% спрямо 33,3%).

Трите проучвания показват сходна степен на преживяемост. Случаите на остро отхвърляне са по брой по-малко в групата с такролимус и в трите проучвания, а едно от тези проучвания съобщава за значително по-малко случаи с облитериращ бронхиолит в групата с такролимус.

Трансплантация на панкреас

Едно многоцентрово проучване включва 205 пациенти, претърпели едновременно трансплантация на панкреас и бъбрек, рандомизирани на такролимус ($n = 103$) и на циклоспорин ($n = 102$). Началната перорална доза такролимус по протокол е 0,2 mg/kg/дневно, с последващо адаптиране на дозата до желаните концентрации в кръвта от 8 до 15 nanogram/ml до 5-ия ден и 5-10 nanogram/ml след 6 месеца. Преживяемостта при панкреаса за първата година е значимо по-висока при такролимус: 91,3% спрямо 74,5% при циклоспорин ($p < 0,0005$), а преживяемостта на присадения бъбрек е сравнима в двете групи. Общо 34 пациенти преминават от циклоспорин на такролимус, докато само при 6 пациенти, лекувани с такролимус, е била необходима алтернативна терапия.

Трансплантация на черва

Публикуваните клинични данни на един център за употребата на перорален такролимус за първично лечение след трансплантация на черва показва, че статистическата степен на преживяемост на 155 пациенти (65 - само черва, 75 - черен дроб и черва и 25 - мултивисцерални), приемали такролимус и преднизон, е 75% на 1-та година, 54% на 5-та и 42% на 10-та година. В ранните години началната перорална доза такролимус е 0,3 mg/kg дневно. Резултатите непрекъснато се подобряват с натрупването на опит в течение на 11 години. Различни нововъведения, като техники за ранно откриване на Epstein-Barr (EBV) и *Cytomegalovirus* (CMV) инфекциите, костномозъчно стимулиране, едновременно приложение на интерлевкин-2-антагониста даклизумаб, по-ниски начални дози такролимус с желани най-ниски концентрации в кръвта 10 до 15 nanogram/ml и напоследък облъчване на трансплантата, се смята, че допринасят за подобрените резултати за това показание с времето.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Показано е, че при хора такролимус се абсорбира в стомашно-чревния тракт. Като цяло наличният такролимус се абсорбира бързо.

Modigraf гранули е лекарствена форма на такролимус с незабавно освобождаване за прилагане два пъти дневно.

След перорално приложение на Modigraf гранули пиковите концентрации (C_{max}) на такролимус в кръвта се достигат средно за около 2 до 2,5 часа.

Абсорбцията на такролимус варира. Резултатите от едно проучване за биоеквивалентност с еднократна доза при възрастни здрави доброволци показват, че Modigraf гранули са с приблизително 20% по-висока бионаличност от Prograf капсули. Средната бионаличност на такролимус след перорално приложение (изследвана с лекарствената форма Prograf капсули) е в границите на 20 - 25% (индивидуални граници при възрастни пациенти 6 - 43%, при педиатрични пациенти с бъбречен трансплантант 3 - 77%). Бионаличността на такролимус след перорално приложение е намалявала, когато се е приемал след хранене.

Жлъчната секреция не влияе на абсорбцията на такролимус и следователно лечението с Modigraf гранули може да започне перорално.

При някои пациенти такролимус се абсорбира непрекъснато за дълъг период, като профилът на абсорбция е относително равен.

Скоростта и степента на абсорбция на такролимус са по-високи на гладно. Присъствието на храна намалява и скоростта и степента на абсорбция на такролимус като този ефект е най-силно изразен след прием на храни с високо съдържание на мазнини. Храна с високо съдържание на въглехидрати оказва по-слабо изразен ефект.

При стабилизирани пациенти с чернодробна трансплантация, пероралната бионаличност на такролимус намалява, ако е приложен след прием на храна с умерено съдържание на мазнини (34% от калориите). Наблюдава се понижаване на AUC (27%) и на C_{max} (50%) и увеличение на t_{max} (173%) в цяла кръв.

В проучване, в което участват стабилизирани пациенти с бъбречна трансплантация, на които е приложен такролимус веднага след стандартна континентална закуска, ефектът върху пероралната бионаличност е по-слабо изразен. Наблюдава се понижаване на AUC (2 до 12%) и на C_{max} (15 до 38%) и увеличение на t_{max} (38 до 80%) в цяла кръв.

При Modigraf съществува силна корелация между AUC и най-ниските нива в цяла кръв при стационарно състояние. Поради това мониторирането на най-ниските концентрации в цяла кръв дава добра представа за системната експозиция.

Разпределение

При хора разпределението на такролимус след интравенозна инфузия може да се опише като двуфазово. В системното кръвообращение такролимус се свързва силно с еритроцитите, което води до съотношение в разпределението на концентрациите цяла кръв:плазма около 20:1. В плазмата такролимус е свързан в голяма степен (> 98,8%) с плазмените протеини, главно със серумния албумин и α -1-кисел гликопротеин.

Такролимус е екстензивно разпределен в организма. Обемът на разпределение в стационарно състояние на база плазмени концентрации е около 1300 l (здравни доброволци). Съответните данни на база цяла кръв са средно 47,6 l.

Метаболизъм

Такролимус се метаболизира основно в черния дроб, предимно чрез цитохром P450-3A4 (CYP3A4) и цитохром P450-3A5 (CYP3A5). Такролимус се метаболизира значително и в чревната стена. Идентифицирани са няколко метаболита. Само един от тях обаче *in vitro* има имуносупресивна активност, подобна на такролимус. Другите метаболити имат много слаба или въобще нямат имуносупресивна активност. В системното кръвообращение присъства само един от неактивните метаболити в ниска концентрация. Затова метаболитите не допринасят за фармакологичната активност на такролимус.

Елиминиране

Такролимус е вещество с нисък клирънс. При здрави индивиди средният тотален клирънс, измерен в цяла кръв, е 2,25 l/h. При възрастни пациенти с трансплантация на черен дроб, бъбрек и сърце се наблюдават стойности съответно от 4,1 l/h, 6,7 l/h и 3,9 l/h. Счита се, че фактори като нисък хематокрит и ниски нива на протеини, които водят до увеличаване на свободната фракция на такролимус или засилен метаболизъм индуциран от кортикостероиди, са отговорни за по-високия клирънс, наблюдаван след трансплантация.

Времето на полуживот на такролимус е дълго и променливо. При здрави доброволци средното време на полуживот в цяла кръв е около 43 часа. При възрастни и педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация то е съответно средно 11,7 часа и 12,4 часа, сравнено с 15,6 часа при възрастни реципиенти на бъбречен трансплантант. Увеличената скорост на клирънса допринася за по-краткото време на полуживот, наблюдавано при пациентите с трансплантация.

След интравенозно и перорално приложение на такролимус, белязан с ^{14}C , по-голямата част от радиоактивното вещество се елиминира с изпражненията. Приблизително 2% от радиоактивното вещество се елиминира с урината. По-малко от 1% непроменен такролимус се открива в урината и изпражненията, което показва, че такролимус се метаболизира почти напълно преди елиминирането, като жлъчката е главният път на елиминиране.

Данни за педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация средната бионаличност на такролимус след перорално приложение (изследвана с Modigraf гранули) е $26\% \pm 23\%$ (индивидуални граници при педиатрични пациенти с трансплантация на черен дроб 4 - 80%). Няма налични данни за бионаличността на такролимус след перорално приложение при други показания.

След перорално приложение (0,30 mg/kg/дневно) при педиатрични пациенти с трансплантация на черен дроб стационарни концентрации на такролимус се достигат в рамките на 3 дни при повечето пациенти. При педиатрични пациенти с трансплантация на черен дроб и бъбрек са наблюдават стойности на тоталния клирънс от съответно $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg и $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. При ограничените педиатрични клинични проучвания, особено в ранното детство, е наблюдавана, зависима от възрастта, висока вариабилност на тотален клирънс и полуживот.

Времето на полуживот при педиатрични пациенти с трансплантация е средно около 12 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бъбреците и панкреасът са органите, първично засегнати при изследванията за токсичност, извършени с плъхове и бабуини. При плъхове такролимус оказва токсични ефекти върху нервната система и очите. Обратими кардиотоксични ефекти се наблюдават при зайци след интравенозно приложение на такролимус.

Когато такролимус се прилага интравенозно като бърза инфузия/болус инжекция при дози от 0,1 до 1,0 mg/kg се наблюдава QTc удължаване при някои животински видове. Достигнатите с тези дози пикови концентрации в кръвта са над 150 nanogram/ml, което е над 6 пъти повече от средните пикови концентрации, наблюдавани с Modigraf при клинични трансплантации.

При плъхове и зайци е наблюдавана ембриофетална токсичност и е била ограничена до дози, които предизвикват значителна токсичност при майките. При плъхове женската репродуктивна функция, включително раждане, се уврежда при токсични дози и при поколенията се наблюдава по-ниско тегло при раждане, намалени жизнеспособност и растеж. При плъхове е наблюдаван отрицателен ефект на такролимус върху мъжкия фертилитет под форма на намален брой сперматозоиди и намалена подвижност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий (E468)

6.2 Несъвместимости

Такролимус е несъвместим с пластмаси от PVC (поливинилхлорид). Материалите, използвани за приготвяне и приемане на суспензията, напр. съдове за пиене, чаши или спринцовки, не трябва да съдържат PVC.

6.3 Срок на годност

3 години.

След приготвяне суспензията трябва да се прилага незабавно.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Сашета, съставени от слоеве полиетиленов терефталат (PET), алуминий (Al) и полиетилен (PE)

Вид опаковка: картонена кутия, съдържаща 50 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Поради имunosупресивния ефект на такролимус, вдишването или директният контакт с кожата или лигавиците на лекарствените форми за инжекционно приложение, праха или гранулите, съдържащи се в продуктите с такролимус, трябва да се избягва по време на подготовката. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и изплакнете засегнатото око или очи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Modigraf 0,2 mg гранули за перорална суспензия
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg гранули за перорална суспензия
EU/1/09/523/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 Май 2009 г.

Дата на последно подновяване: 17 Февруари 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при поискване от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Modigraf 0,2 mg гранули за перорална суспензия
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеко саше съдържа 0,2 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 сашета съдържащи гранули за перорална суспензия.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Поставете гранулите във вода и разбъркайте до получаване на суспензия.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След приготвяне суспензията трябва да се прилага незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/523/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

modigraf 0.2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Modigraf 0,2 mg гранули за перорална суспензия
Такролимус
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Astellas Pharma Europe B.V.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Modigraf 1 mg гранули за перорална суспензия
такролимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеко саше съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 сашета съдържащи гранули за перорална суспензия.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Поставете гранулите във вода и разбъркайте до получаване на суспензия.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След приготвяне суспензията трябва да се прилага незабавно.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/523/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

modigraf 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Modigraf 1 mg гранули за перорална суспензия
Такролимус
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Astellas Pharma Europe B.V.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Modigraf 0,2 mg, гранули за перорална суспензия

Modigraf 1 mg, гранули за перорална суспензия

Такролимус (Tacrolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Modigraf и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Modigraf
3. Как да приемате Modigraf
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Modigraf
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Modigraf и за какво се използва

Modigraf съдържа активното вещество такролимус. То е имunosупресор. След трансплантация на орган (например черен дроб, бъбрек, сърце) имунната система на организма Ви ще се опита да отхвърли новия орган. Modigraf се използва, за да контролира имунния отговор на организма Ви, позволявайки му да приеме трансплантирания орган.

Modigraf може да Ви бъде даден и при започнало отхвърляне на трансплантирания Ви черен дроб, бъбрек, сърце или друг орган, или когато някое друго предишно лечение, на което сте били подложени, не е могло да контролира този имунен отговор след направената Ви трансплантация.

Modigraf се използва при възрастни и деца.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Modigraf

Не използвайте Modigraf

- ако сте алергични към такролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към сиролимус (друго вещество използвано за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирания Ви орган) или към който и да е макролиден антибиотик (например еритромицин, кларитромицин, йозамицин).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Modigraf:

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми.
- ако имате диария за повече от един ден.
- ако чувствате силна коремна болка, съпроводена със или без други симптоми, като тръпки, треска, гадене или повръщане.
- ако имате нарушение на електрическата активност на сърцето, наречено „QT-удължаване”.
- ако имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове, известно като тромботична микроангиопатия/тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-

уремичен синдром. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако развиете повишена температура, подкожни синини (които може да изглеждат като червени точки), необяснима умора, обърканост, пожълтяване на кожата или очите, намалено отделяне на урина, загуба на зрение и гърчове (вж. точка 4). Когато такролимус се приема заедно със сиролимус или еверолимус, рискът от развитие на тези симптоми може да се увеличи.

Моля, избягвайте да приемате растителни лекарства, например жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или други растителни продукти, тъй като това може да повлияе върху ефикасността и дозата на Modigraf, която трябва да получавате. При съмнение, моля, консултирайте се с Вашия лекар преди да приемате растителни продукти или лекарства.

Може да се наложи Вашият лекар да адаптира дозата Ви Modigraf.

Трябва да поддържате постоянна връзка с лекуващия Ви лекар. През различни интервали Вашият лекар може да поиска да направи изследвания на кръв, урина, сърце, очи, за да назначи най-подходящата за Вас доза Modigraf.

Трябва да ограничите излагането си на слънце и УВ (ултравиолетови) лъчи докато приемате Modigraf. Това се налага, защото имunosупресорите като Modigraf могат да увеличат риска от рак на кожата. В случай на излагане на слънце носете подходящо защитно облекло и използвайте слънцезащитни средства с висок фактор.

Предпазна мярка при работа:

По време на подготовката трябва да се избягва директен контакт с която и да е част на Вашето тяло, като например кожата или очите, или вдишване на инжекционните разтвори, праха или гранулите, съдържащи се в продуктите с такролимус. Ако възникне такъв контакт, измийте кожата и очите.

Други лекарства и Modigraf

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате някакви други лекарства.

Не се препоръчва употребата на Modigraf с циклоспорин (друго лекарство, използвано за профилактика на отхвърляне на трансплантиран орган).

Ако трябва да посетите лекар, различен от Вашия специалист по трансплантология, кажете на лекаря, че приемате такролимус. Може да е необходимо Вашият лекар да се консултира с Вашия специалист трансплантолог, ако трябва да използвате друго лекарство, което би могло да повиши или понижи нивото на такролимус в кръвта Ви.

Нивата на Modigraf в кръвта може да се променят от другите лекарства, които приемате, а нивата на другите лекарства в кръвта да се променят при употреба на Modigraf, което може да наложи прекъсване, увеличаване или намаляване на дозата Modigraf.

Някои пациенти имат повишени нива на такролимус в кръвта, докато приемат други лекарства. Това може да доведе до сериозни нежелани реакции, като например бъбречни проблеми, проблеми с нервната система и нарушения на сърдечния ритъм (вж. точка 4).

Ефект върху нивата на Modigraf в кръвта може да настъпи много скоро след започване на използването на друг лекарствен продукт, поради което може да е необходимо често продължително мониториране на нивото на Modigraf в кръвта Ви през първите няколко дни от започването на друго лекарство и често, докато продължава лечението с другия лекарствен продукт. Някои други лекарствени продукти може да доведат до понижаване на нивата на такролимус в кръвта, което може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания орган. По-специално трябва да предупредите Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали лекарства като:

- противогъбични лекарства и антибиотици, по-специално така наречените макролидни антибиотици, използвани за лечение на инфекции, например кетоконазол, флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, клотримазол, изавуконазол, миконазол, каспифунгин,

телитромицин, еритромицин, кларитромицин, йозамицин, азитромицин, рифампицин, рифабутин, изониазид и флуфлоксацилин

- лентермовирус, използван за предотвратяване на заболяване, причинено от CMV (човешки цитомегаловирус)
- HIV-протеазни инхибитори, (например ритонавир, нелфинавир, саквинавир), лекарството кобицистат за усилване на действието и комбинирани таблетки или HIV нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ефавиренц, етравирин, невирапин), използвани за лечение на HIV инфекция
- HCV-протеазни инхибитори (напр. теллапревир, боцепревир, комбинацията омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир, елбасвир/гразопревир и глекапревир/пибрентасвир), използвани за лечение на хепатит С инфекция
- нилотиниб и иматиниб, идеализиб, церитиниб, кризотиниб, апалутамид, ензалутамид или митотан (използвани за лечение на определени видове рак)
- микофенолова киселина, използвана за потискане на имунната система, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантата
- лекарства за лечение на стомашна язва и киселини (например омепразол, лансопризол или циметидин)
- антиеметици, използвани за лечение на гадене и повръщане (например метоклопрамид)
- цизаприд или антиацида магнезиево-алуминиев хидроксид, използвани за лечение на киселини в стомаха
- контрацептивни таблетки или друго хормонално лечение с етинилестрадиол или хормонално лечение с даназол
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни проблеми (например нифедипин, нитроглицерин, дилтиазем и верапамил)
- антиаритмични лекарства (амиодарон), използвани за контрол на аритмия (неравномерно биене на сърцето)
- лекарства, известни като “статици”, използвани за лечение на повишени холестерол и триглицериди
- карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, използвани за лечение на епилепсия
- метамизол, използван за лечение на болка и треска
- лекарствата преднизолон и метилпреднизолон от групата на кортикостероидите, използвани при лечение на възпаление или подтискане на имунната система (например при отхвърляне на трансплантата)
- нефазодон, използван за лечение на депресия
- растителни препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) или екстракти от *Schisandra sphenanthera*.
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци)

Информирайте Вашия лекар, ако сте на лечение за хепатит С. Лечението с лекарства за хепатит С може да промени функцията на черния Ви дроб и може да повлияе върху нивата на такролимус в кръвта. Нивата на такролимус в кръвта може да се понижат или да се повишат в зависимост от лекарствените продукти, предписани за хепатит С. Може да е необходимо Вашият лекар да мониторира внимателно нивата на такролимус в кръвта и да направи необходимите корекции на дозата на Modigraf, след като започнете лечение за хепатит С.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или трябва да приемате ибупрофен (използван при висока температура, възпаление и болка), антибиотици (ко-тримоксазол, ванкомицин или аминогликозидни антибиотици, като например гентамицин), амфотерицин В (използван за лечение на гъбични инфекции) или антивирусни средства (използвани за лечение на вирусни инфекции, напр. ацикловир, ганцикловир, цидофовир, фоскарнет). Те могат да влошат проблеми с бъбреците или с нервната система, ако се използват заедно с Modigraf.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате сиролimus или еверолимус. Когато такролимус се приема заедно със сиролimus или еверолимус, може да се увеличи рискът от развитие на тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром (вж. точка 4).

Вашият лекар трябва да знае също дали приемате калиеви добавки или определени диуретици, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност, хипертония или бъбречно заболяване (например амилорид, триамтерен или спиронолактон) или антибиотиците триметоприм или котримоксазол, които могат да повишат нивата на калий в кръвта Ви, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, например ибупрофен), използвани за лечение на повишена температура, възпаление и болка, антикоагуланти (лекарства, разреждащи кръвта) или перорални средства за лечение на диабет, докато получавате Modigraf.

Ако Ви се налага да се ваксинирате, моля съобщете предварително на Вашия лекар.

Modigraf с храна и напитки

Обичайно трябва да приемате Modigraf на гладно или поне 1 час преди, или 2 до 3 часа след хранене. Избягвайте консумацията на грейпфрут (и като сок) при лечение с Modigraf, защото може да повлияе на нивата му в кръвта.

Бременност и кърмене

Ако приемате Modigraf по време на бременност, той може да премине през плацентата в плода. Той може потенциално да повлияе на здравето на плода или нежелано да повлияе на изхода на бременността. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Modigraf преминава в кърмата. Затова не трябва да кърмите докато използвате Modigraf.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини, ако се чувствате замаяни или сънливи, или имате проблеми с яснотата на зрението след приема на Modigraf. Тези ефекти се наблюдават по-често, ако приемате едновременно и алкохол.

Modigraf съдържа лактоза и натрий

Modigraf съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий“.

3. Как да приемате Modigraf

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Modigraf трябва да се назначава от лекари, обучени да лекуват трансплантирани пациенти и с опит в приложението на лекарства, които контролират имунната система на тялото (иминосупресори).

Всеки път при получаване на рецептата проверявайте дали Ви е предписано същото лекарство, съдържащо такролимус, освен в случаите, когато Вашият специалист трансплантолог реши да го смени с друго лекарство, съдържащо такролимус.

Това лекарство трябва да се приема два пъти дневно. Консултирайте се възможно най-бързо с Вашия лекар или фармацевт, ако външният вид на лекарството е променен от обичайните бели гранули, или ако има промяна в предписаната доза, за да се уверите, че сте взели вярното лекарство.

Началната доза за предотвратяване отхвърлянето на трансплантирания Ви орган ще се определи от Вашия лекар, изчислена според телесното Ви тегло. Началните дози непосредствено след трансплантацията обикновено са в границите 0,075 – 0,30 mg/kg телесно тегло/дневно в зависимост от трансплантирания орган. Когато се лекува отхвърляне може да се използват същите дози.

Дозата зависи от Вашето общо състояние и от това какви други имunosупресивни лекарства приемате.

Деца и юноши

Деца и юноши ще получат дози Modigraf, изчислени по същия начин като за възрастни. Като цяло децата се нуждаят от по-високи дози на килограм телесно тегло, за да постигнат същите ефективни нива в кръвта като възрастните.

След началото на лечението с Modigraf ще Ви се правят чести кръвни изследвания от Вашия лекар, за да се определи точната доза и да се адаптира дозата от време-навреме. Обикновено Вашият лекар ще намали дозата Ви Modigraf, след като състоянието Ви се стабилизира. Той ще Ви каже колко точно сашета да приемате.

Трябва да приемате Modigraf всеки ден, докато се нуждаете от имunosупресия, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган. Трябва да поддържате постоянна връзка с Вашия лекар.

Modigraf се приема през устата два пъти дневно, обикновено сутрин и вечер. Приемайте Modigraf на гладно или 2 до 3 часа след хранене. Изчакайте поне 1 час до следващото хранене.

Как да приготвите Modigraf сашета за употреба?

Вашият лекар ще Ви каже колко сашета трябва да отворите и какво количество вода е необходимо за приготвяне на суспензия. За прецизно отмерване на обема вода може да използвате спринцовка или разграфен цилиндър.

Налейте в чаша предписаното количество вода (със стайна температура), не повече от 50 ml.

Поставете чашата с вода на стабилна повърхност. Не използвайте чаши или лъжици, направени от PVC (поливинилхлорид) за изваждане на Modigraf, защото активното вещество на Modigraf може да залепне към PVC. Внимателно отворете предписания брой сашета, например с ножица, на мястото, указано със стрелка. Дръжте сашето между палеца и показалеца над чашата и с отворения край надолу. С внимателно потупване по затворения край изсипете съдържанието на всяко саше в чашата с вода. Не използвайте прибори или течности, за да изпразните докрай сашето. Ако следвате тези инструкции, ще получите от сашето правилното количество гранули. Нормално е в него да останат малко гранули; то е предвидено така.

Разбърквайте или разклащайте внимателно гранулите докато се получи суспензия. Суспензията може да бъде изтеглена със спринцовка или да се погълне направо от пациента. Течността е сладка на вкус. Изплакнете чашата със същото количество вода и изпийте и него. След приготвяне течността трябва да бъде изпита незабавно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Modigraf

Ако случайно сте приели твърде много Modigraf, незабавно се свържете с Вашия лекар или със спешното отделение на най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Modigraf

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате отделна пропуснатата доза.

Ако сте забравили да вземете Modigraf, изчакайте до времето за следващата доза и тогава продължете по схемата.

Ако сте спрели приема на Modigraf

Прекратяване на лечението с Modigraf може да увеличи риска от отхвърляне на трансплантирания Ви орган.

Не спирайте лечението си, докато лекарят не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Modigraf намалява защитните механизми (имунната система) на организма Ви, по тази причина той не може да се бори толкова добре, колкото обикновено с инфекции. Следователно, докато приемате Modigraf, може да сте по-податливи на инфекции. Някои инфекции могат да бъдат сериозни или да причинят смърт и могат да включват, инфекции причинени от бактерии, вируси, гъбички, паразити, или други инфекции.

Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате признаци на инфекция, включващи:

- Повишена температура, кашлица, зачервено гърло, чувство на слабост или общо неразположение
- Загуба на паметта, проблеми с мисленето, затруднено ходене или загуба на зрение- това може да се дължи на много рядка, сериозна инфекция на мозъка, която може да причини смърт (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или PML)

Могат да възникнат тежки реакции, включително алергични и анафилактични реакции (много тежки алергични реакции с прималяване и затруднено дишане, при които е необходима незабавна медицинска намеса). Съобщава се за поява на доброкачествени и злокачествени тумори вследствие лечение с Modigraf.

Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако имате или подозирате, че може да имате, някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Сериозни чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Стомашно-чревна перфорация: силна коремна болка, съпроводена с или без други симптоми, като студени тръпки, треска, гадене или повръщане.
- Недостатъчна функция на Вашия трансплантиран орган.
- Замъглено зрение.

Сериозни нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Тромботична микроангиопатия (увреждане на най-малките кръвоносни съдове), включително хемолитично-уремичен синдром, състояние със следните симптоми: малко или липсващо отделяне на урина (остра бъбречна недостатъчност), екстремна уморяемост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница), прекомерно посиняване или кървене, и признаци на инфекция.

Сериозни редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Тромботична тромбоцитопенична пурпура: състояние, включващо увреждане на най-малките кръвоносни съдове и характеризиращо се с треска и посиняване на кожата, които може да настъпят като червени точки с размер колкото върха на карфица, със или без необяснима екстремна уморяемост, обърканост, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) със симптоми на остра бъбречна недостатъчност (малко или липсващо отделяне на урина), загуба на зрение и гърчове.
- Токсична епидермална некролиза: ерозии и мехури по кожа и лигавиците, червена оточна кожа, която може да се отделя на големи участъци от тялото.
- Слепота.

Сериозни много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Синдром на Стивънс-Джонсън: необяснима, широкоразпространена кожна болка, оток на лицето, сериозно състояние с мехури по кожата, устата, очите и гениталиите, уртикария, оток на езика, червен или лилав кожен обрив, който се разпростира, отделяне на участъци от кожата.
- *Torsades de pointes*: промяна в сърдечната честота, която може да бъде или да не бъде съпроводена със симптоми като болка в гръдния кош (стенокардия), прималяване, световъртеж или гадене, сърцебиене (усещане на ударите на сърцето) и затруднено дишане.

Сериозни нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни): продължителна диария, треска или болки в гърлото.
- Доброкачествени и злокачествени тумори са съобщавани след лечение в резултат на имуносупресията.

- Съобщени са случаи на чиста аплазия на еритроцитите (много голямо намаление на броя на червените кръвни клетки) и хемолитична анемия (намален брой на червените кръвни клетки поради прекомерно разрушаване на еритроцитите, съпроводено с уморяемост) и фебрилна неутропения (намаляване броя на определен вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекции, което е придружено от треска). Не е известно колко често се появяват тези нежелани реакции. Вие може да нямате симптоми или в зависимост от тежестта на състоянието Вие може да имате: умора, апатия, извънредна бледост на кожата (пребледняване), задух, замаяност, главоболие, болка в гръдния кош и студени ръце и крака.
- Случаи на агранулоцитоза (силно намален брой на белите кръвни клетки, съпроводено с язви в устата, треска или инфекция(и)). Може да нямате симптоми или може да имате усещане за внезапно втрисане, тръпки и възпалено гърло.
- Алергични или анафилактични реакции със следните симптоми: внезапен сърбящ обрив (уртикария), оток на ръце, крака, глезени, лице, устни, уста или гърло (което може да предизвика затруднение при преглъщане или дишане) и Вие може да имате усещане, че ще припаднете.
- Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES): главоболие, обърканост, промени в настроението, припадъци и нарушения на зрението. Това може да са признаци на състояние, известно като синдром на постериорна обратима енцефалопатия, което се съобщава при някои пациенти, лекувани с такролимус.
- Оптична невропатия (нарушение на зрителния нерв): проблеми със зрението, като например замъглено зрение, промени в цветното виждане, трудности при виждане на детайлите или ограничения в зрителното поле.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, може да настъпят също след приложение на Modigraf и могат да са сериозни:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Повишена кръвна захар, захарен диабет, повишен калий в кръвта
- Проблеми със съня
- Треперене, главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Отклонения в показателите при изследвания на функцията на черния дроб
- Диария, гадене
- Бъбречни проблеми

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Намаление на броя на кръвните клетки (тромбоцити, червени или бели кръвни клетки), увеличение на броя на белите кръвни клетки, промени в броя на червените кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Намален магнезий, фосфат, калий, калций или натрий в кръвта, задръжка на течности, увеличена пикочна киселина или липиди в кръвта, понижен апетит, увеличена киселинност на кръвта, други промени на солите в кръвта (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Симптоми на безпокойство, обърканост и дезориентация, депресия, промени в настроението, кошмари, халюцинации, психични нарушения
- Припадъци, нарушения на съзнанието, изтръпване и мравучкане (понякога болезнено) на ръцете и краката, замаяност, нарушена способност за писане, нарушения на нервната система
- Увеличена чувствителност към светлина, очни нарушения
- Звънящ шум в ушите
- Намален приток на кръв в сърдечните съдове, ускорен пулс
- Кървене, частично или пълно запушване на кръвоносни съдове, понижено кръвно налягане
- Задъхване, промени в белодробната тъкан, събиране на течност около белия дроб, възпаление на гърлото, кашлица, грипоподобни симптоми
- Възпаления или язви, предизвикващи коремна болка или диария, стомашен кръвоизлив, възпаления или язви в устата, събиране на течност в корема, повръщане, коремни болки, нарушено храносмилане, запек, образуване на газове, подуване на корема, кашави изпражнения, стомашни проблеми

- Нарушения на жлъчния канал, пожълтяване на кожата поради чернодробни проблеми, увреждане на чернодробната тъкан и възпаление на черния дроб
- Сърбеж, обрив, косопад, акне, засилено изпотяване
- Болки в ставите, крайниците, гърба и краката, мускулни спазми
- Недостатъчно функциониране на бъбреците, намалено образуване на урина, нарушено или болезнено уриниране
- Обща слабост, треска, задръжка на течности в тялото, болка и дискомфорт, увеличение на ензима алкална фосфатаза в кръвта, увеличение на теглото, нарушено възприятие за температура

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Промени в кръвосъсирването, намаление броя на всички видове кръвни клетки (наблюдавани при изследвания на кръвта)
- Обезводняване
- Понижени белтък или захар в кръвта, повишени фосфати в кръвта
- Кома, мозъчен кръвоизлив, удар, парализа, мозъчни нарушения, промени в говора и речта, проблеми с паметта
- Помътняване на лещата на окото
- Нарушен слух
- Неравномерен сърдечен пулс, спиране на пулса, отслабена сърдечна дейност, нарушения на сърдечния мускул, уголемяване на сърдечния мускул, засилено сърцебиене, ЕКГ промени, промени в сърдечна честота и пулс
- Кръвен съсирек във вена на крайник, шок
- Затруднено дишане, нарушения в дихателните пътища, астма
- Запушване на черво, увеличени нива на ензима амилаза в кръвта, връщане на стомашното съдържание в гърлото, забавено изпразване на стомаха
- Кожно възпаление, чувство за парене при излагане на слънчева светлина
- Ставни нарушения
- Неспособност за уриниране, болезнена менструация и нарушение на менструалното кървене
- Мултиорганна недостатъчност, грипоподобно заболяване, повишена чувствителност към топлина и студ, чувство за натиск в гърдите, усещане за нервност или необичайно усещане, повишаване на ензима лактатдеhidрогеназа в кръвта, загуба на тегло

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Малки кръвоизливи по кожата, дължащи се на кръвни съсиреци
- Увеличена скованост на мускулите
- Глухота
- Събиране на течност около сърцето
- Остър задух
- Образуване на киста в панкреаса
- Проблеми с кръвоснабдяването на черния дроб
- Тежко заболяване с образуване на мехури по кожата, устата, очите и половите органи, увеличено окосмяване
- Жажда, припадък, чувство за стягане в гърдите, намалена подвижност, язва

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Мускулна слабост
- Промени при образно изследване на сърцето
- Чернодробна недостатъчност
- Болезнено уриниране с кръв в урината
- Увеличение на мастната тъкан

Деца и юноши

Децата и юношите може да изпитат същите нежелани реакции като възрастните.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

5. Как да съхранявате Modigraf

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до: “. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

След приготвяне суспензията трябва да бъде изпита незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Modigraf

- Активното вещество е такролимус.
Всяко саше Modigraf 0,2 mg гранули съдържа 0,2 mg такролимус (като монохидрат).
Всяко саше Modigraf 1 mg гранули съдържа 1 mg такролимус (като монохидрат).
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, хипромелоза (E464) и кроскармелоза натрий (E468).

Как изглежда Modigraf и какво съдържа опаковката

Modigraf гранули за перорална суспензия са бели гранули опаковани в сашета. Опаковките съдържат 50 сашета.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry, V93FC86
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel: +370 37 408 681

България

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

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

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)
Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.