

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Modigraf 0,2 mg granule za oralnu suspenziju  
Modigraf 1 mg granule za oralnu suspenziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Modigraf 0,2 mg granule za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 0,2 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica sadrži 94,7 mg laktoze (u obliku hidrata).

### Modigraf 1 mg granule za oralnu suspenziju

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna vrećica sadrži 473 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.  
Bijele granule.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa odbacivanja alogenog presatka u odraslih i pedijatrijskih bolesnika kojima su presađeni bubreg, jetra ili srce.

Liječenje odbacivanja alogenog presatka u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u slučaju rezistencije na liječenje drugim imunosupresivnim lijekovima.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek smiju propisivati i započetu imunosupresivnu terapiju mijenjati samo liječnici s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i liječenju bolesnika s presađenim organom. Modigraf je granularni oblik takrolimusa za primjenu dvaput na dan. Terapiju Modigrafom mora pažljivo nadzirati odgovarajuće kvalificirano i opremljeno osoblje.

#### Doziranje

Niže prikazane preporučene početne doze trebaju služiti samo kao smjernice. Modigraf se rutinski propisuje zajedno s drugim imunosupresivnim lijekovima u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Doza se može razlikovati ovisno o odabranom imunosupresivnom režimu. Doziranje Modigrafa treba prvenstveno temeljiti na kliničkoj procjeni odbacivanja organa i podnošljivosti terapije u pojedinog bolesnika, pri čemu pomaže praćenje razine u krvi (vidjeti niže pod „Praćenje terapijske razine lijeka”). Ako postoje vidljivi klinički znakovi odbacivanja, potrebno je razmotriti promjenu imunosupresivnog režima.

U prva 2 tjedna nakon transplantacije preporučuje se pažljivo i često pratiti najniže razine takrolimusa kako bi se osigurala odgovarajuća izloženost djelatnoj tvari u razdoblju neposredno nakon

transplantacije. Budući da je takrolimus tvar s niskim klirensom, može biti potrebno i nekoliko dana nakon prilagodbe režima doziranja Modigrafa prije nego što se postigne stanje dinamičke ravnoteže (vidjeti niže pod „Praćenje terapijske razine lijeka” i dio 5.2).

Modigraf se ne smije zamijeniti kapsulama s produljenim oslobađanjem (Advagraf), jer se ne mogu isključiti klinički važne razlike u bioraspoloživosti između te dvije formulacije. Nesmotren, nenamjerni ili nenadzirani prelazak na formulacije takrolimusa s trenutnim ili produljenim oslobađanjem općenito nije siguran jer može dovesti do odbacivanja presatka ili povećanja incidencije nuspojava, uključujući i preslabu ili prejaku imunosupresiju zbog klinički važnih razlika u sistemskoj izloženosti takrolimusu. Bolesnike treba održavati na jednoj formulaciji takrolimusa prema odgovarajućem režimu doziranja. Promjene u formulacijama ili režimu davanja smiju se provesti samo pod strogim nadzorom specijalista transplantacijske medicine (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nakon prelaska na neku drugu formulaciju moraju se pratiti terapijske razine lijeka, kao i prilagoditi doza kako bi se osiguralo održavanje sistemске izloženosti takrolimusu.

#### Profilaksa odbacivanja presatka bubrega

##### *Odrasli*

Peroralnu terapiju Modigrafom treba započeti primjenom doze od 0,20 – 0,30 mg/kg na dan u 2 odvojene doze (npr., ujutro i navečer). S primjenom treba započeti u roku od 24 sata nakon završetka operacije.

Ako kliničko stanje bolesnika ne dopušta peroralnu primjenu doze, potrebno je započeti intravensku terapiju dozom od 0,05 do 0,10 mg/kg na dan (s Prograf 5 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju) u obliku kontinuirane 24-satne infuzije.

##### *Pedijatrijska populacija*

Početnu peroralnu dozu od 0,30 mg/kg na dan treba primijeniti u 2 odvojene doze (npr. ujutro i navečer). Ako kliničko stanje bolesnika ne dopušta peroralnu primjenu, treba dati početnu intravensku dozu od 0,075 do 0,100 mg/kg na dan (s Prograf 5 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju) u obliku kontinuirane 24-satne infuzije.

#### *Prilagodba doze u poslijetransplantacijskom razdoblju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika*

Doze takrolimusa u poslijetransplantacijskom razdoblju obično su snižene. U nekim je slučajevima moguće ukinuti istovremenu imunosupresivnu terapiju, što dovodi do dvojne terapije na bazi takrolimusa. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa i može zahtijevati daljnje prilagodbe doze.

#### Profilaksa odbacivanja presatka jetre

##### *Odrasli*

Peroralnu terapiju Modigrafom treba započeti primjenom doze od 0,10 do 0,20 mg/kg na dan u 2 odvojene doze (npr., ujutro i navečer). S primjenom treba započeti približno 12 sati nakon završetka operacije.

Ako kliničko stanje bolesnika ne dopušta peroralnu primjenu doze, potrebno je započeti intravensku terapiju dozom od 0,01 – 0,05 mg/kg na dan (s Prograf 5 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju) u obliku kontinuirane 24-satne infuzije.

##### *Pedijatrijska populacija*

Početnu peroralnu dozu od 0,30 mg/kg na dan treba primijeniti u 2 odvojene doze (npr. ujutro i navečer). Ako kliničko stanje bolesnika ne dopušta peroralnu primjenu, potrebno je dati početnu intravensku dozu od 0,05 mg/kg na dan (s Prograf 5 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju) u obliku kontinuirane 24-satne infuzije.

#### *Prilagodba doze u poslijetransplantacijskom razdoblju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika*

Doze takrolimusa u poslijetransplantacijskom razdoblju obično su snižene. U nekim je slučajevima moguće ukinuti istovremenu imunosupresivnu terapiju što dovodi do monoterapije takrolimusom. Poboljšanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa i može zahtijevati daljnje prilagodbe doze.

### Profilaksa odbacivanja presatka srca

#### *Odrasli*

Modigraf se može primjenjivati uz indukciju protutijela (što omogućuje odgađanje početka terapije takrolimusom) ili, alternativno, bez indukcije protutijela u klinički stabilnih bolesnika.

Nakon indukcije protutijela, peroralnu terapiju Modigrafom treba započeti dozom od 0,075 mg/kg na dan podijeljenom u 2 odvojene doze (npr. ujutro i navečer). S primjenom treba započeti u roku od 5 dana nakon završetka operacije, čim se kliničko stanje bolesnika stabilizira. Ako kliničko stanje bolesnika ne dopušta peroralnu primjenu doze, potrebno je započeti intravensku terapiju dozom od 0,01 do 0,02 mg/kg na dan (s Prograf 5 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju) u obliku kontinuirane 24-satne infuzije.

Objavljena je i alternativna strategija gdje se takrolimus davao peroralno u roku od 12 sati nakon transplantacije. Ovaj je pristup bio rezerviran za bolesnike bez poremećaja funkcije organa (npr. poremećaja funkcije bubrega). U tom se slučaju davala početna peroralna doza takrolimusa od 2 do 4 mg na dan u kombinaciji s mikofenolat mofetilom i kortikosteroidima ili u kombinaciji sa sirolimusom i kortikosteroidima.

#### *Pedijatrijska populacija*

U pedijatrijskih se bolesnika s presatkom srca takrolimus primjenjuje uz indukciju ili bez indukcije protutijela.

Ako se u bolesnika bez indukcije protutijela terapija takrolimusom započne intravenski, preporučena početna doza je 0,03 – 0,05 mg/kg na dan (s Prograf 5 mg/ml koncentratom za otopinu za infuziju) u obliku kontinuirane 24-satne infuzije s ciljem da se postignu koncentracije takrolimusa u punoj krvi od 15 do 25 nanogram/ml. Bolesnike treba prebaciti na peroralnu terapiju čim to klinički bude izvedivo. Prva doza peroralne terapije treba iznositi 0,30 mg/kg na dan i početi 8 do 12 sati nakon prekida intravenske terapije.

Ako se nakon indukcije protutijela terapija Modigrafom započne peroralno, preporučena početna doza je 0,10 do 0,30 mg/kg na dan podijeljena u 2 odvojene doze (npr. ujutro i navečer).

#### *Prilagodba doze u poslijetransplantacijskom razdoblju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika*

Doze takrolimusa u poslijetransplantacijskom razdoblju obično su snižene. Pобољшanje stanja bolesnika nakon transplantacije može promijeniti farmakokinetiku takrolimusa i može zahtijevati daljnje prilagodbe doze.

#### Prelazak između Modigrafa i Prografa kao formulacija takrolimusa

U zdravih je ispitanika sistemska izloženost takrolimusu (AUC) za Modigraf iznosila približno 18% više nego za Prograf kapsule kad su se primijenjeni kao jednokratne doze. Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene Modigraf granula nakon privremenog prelaska s Prografa ili Advagrafa u kritično bolesnih bolesnika.

Kad je potrebno stabilne primatelje alogenog presatka na terapiji održavanja Modigraf granulama prebaciti na Prograf kapsule, to treba učiniti u omjeru ukupne dnevne doze 1:1 mg:mg. Ako nisu moguće jednake doze, potrebno je zaokružiti ukupnu dnevnu dozu Prografa na najbližu moguću veličinu, s time da se viša doza daje ujutro, a niža navečer.

Slično tome, za prebacivanje bolesnika s Prograf kapsula na Modigraf granule ukupna dnevna doza Modigrafa treba po mogućnosti biti jednaka ukupnoj dnevnoj dozi Prografa. Ako nije moguće napraviti zamjenu i pritom zadržati jednake količine, potrebno je zaokružiti ukupnu dnevnu dozu Modigrafa na najbližu nižu ukupnu dnevnu dozu koja se može dobiti iz vrećica od 0,2 mg i 1 mg.

Ukupnu dnevnu dozu Modigraf granula treba primijeniti u 2 jednake doze. Ako je nije moguće primijeniti u dvije jednake doze, onda višu dozu treba dati ujutro, a nižu navečer. Ne smije se primijeniti samo dio vrećice Modigrafa.

Primjer: ukupna dnevna doza Prograf kapsula daje se kao 1 mg ujutro i 0,5 mg navečer. U tom slučaju dajte ukupnu dnevnu dozu Modigrafa od 1,4 mg podijeljenu na 0,8 mg ujutro i 0,6 mg navečer.

Prije prebacivanja i u roku od 1 tjedna nakon prebacivanja na drugu formulaciju treba izmjeriti najniže razine takrolimusa. Dozu treba prilagoditi kako bi se osiguralo održanje slične sistemske izloženosti.

#### *Prelazak s ciklosporina na takrolimus*

Prebacivanje bolesnika s terapije na bazi ciklosporina na terapiju na bazi takrolimusa treba pažljivo provesti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ne preporučuje se kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa. Terapiju takrolimusom treba započeti nakon razmatranja koncentracija ciklosporina u krvi i kliničkog stanja bolesnika. Primjenu doze treba odgoditi u slučaju da su razine ciklosporina u krvi povišene. U praksi se terapija na bazi takrolimusa započinje 12 do 24 sata nakon prekida ciklosporina. Potrebno je nastaviti pratiti razine ciklosporina u krvi nakon prebacivanja, jer to može utjecati na klirens ciklosporina.

#### *Liječenje odbacivanja alogenog presatka*

Za liječenje epizoda odbacivanja koristile su se više doze takrolimusa, nadomjesna kortikosteroidna terapija i kratkotrajne terapije monoklonalnim ili poliklonalnim protutijelima. Ako se opaze znakovi toksičnosti kao što su teške nuspojave (vidjeti dio 4.8), dozu Modigrafa možda će trebati sniziti.

#### *Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon transplantacije bubrega ili jetre – odrasli i pedijatrijski bolesnici*

Za prebacivanje s drugih imunosupresiva na Modigraf dvaput na dan, liječenje treba započeti početnom peroralnom dozom koja se preporučuje za primarnu imunosupresiju.

#### *Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon transplantacije srca – odrasli i pedijatrijski bolesnici*

U odraslih bolesnika koji su prebačeni na Modigraf početnu peroralnu dozu od 0,15 mg/kg na dan treba primijeniti u 2 odvojene doze (npr. ujutro i navečer).

U pedijatrijskih bolesnika koji su prebačeni na takrolimus početnu peroralnu dozu od 0,20 do 0,30 mg/kg na dan treba primijeniti u 2 podijeljene doze (npr. ujutro i navečer).

#### *Liječenje odbacivanja alogenog presatka nakon transplantacije drugih alogenih presadaka*

Preporuke za doze kod transplantacije pluća, gušterače i crijeva temelje se na ograničenim podacima iz prospektivnih kliničkih ispitivanja formulacije Prograf. Prograf se primjenjivao u bolesnika s presađenim plućima u početnoj peroralnoj dozi od 0,10 do 0,15 mg/kg na dan, u bolesnika s presađenom gušteračom u početnoj peroralnoj dozi od 0,2 mg/kg na dan i u bolesnika s presađenim crijevima u početnoj peroralnoj dozi od 0,3 mg/kg na dan.

#### Terapijsko praćenje koncentracije lijeka

Doziranje prvenstveno treba temeljiti na kliničkoj procjeni reakcije odbacivanja i podnošljivosti terapije u svakog pojedinog bolesnika uz pomoć praćenja najnižih razina takrolimusa u punoj krvi.

Kao pomoć u optimizaciji doziranja dostupno je nekoliko imunotestova za određivanje koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Usporedbe koncentracija u objavljenoj literaturi s pojedinačnim vrijednostima u kliničkoj praksi treba procijeniti s pažnjom i poznavanjem metode korištenog testa. U sadašnjoj se kliničkoj praksi razine u punoj krvi prate pomoću imunotestova. Odnos između najnižih razina takrolimusa ( $C_{12}$ ) i sistemske izloženosti ( $AUC_{0-12}$ ) sličan je za obje formulacije takrolimusa, Modigraf granule i Prograf kapsule.

Najniže razine takrolimusa u krvi potrebno je pratiti tijekom poslijetransplantacijskog razdoblja. Najniže razine takrolimusa u krvi potrebno je odrediti otprilike 12 sati nakon davanja Modigraf granula, neposredno prije sljedeće doze. Preporučuje se često mjerenje najnižih razina u prva 2 tjedna nakon transplantacije, a nakon toga povremeno tijekom terapije održavanja. Najniže razine u krvi potrebno je određivati najmanje dvaput tjedno tijekom ranog poslijetransplantacijskog razdoblja, a potom povremeno tijekom terapije održavanja. Najniže razine takrolimusa u krvi treba također pažljivo pratiti kad se opaze klinički znakovi toksičnosti ili akutnog odbacivanja, nakon prebacivanja s Modigraf granula na Prograf kapsule, nakon prilagodbe doze, nakon promjene imunosupresivnog režima ili kod istodobne primjene tvari koje mogu promijeniti koncentracije takrolimusa u punoj krvi (vidjeti dio 4.5). Razinu u krvi treba određivati onoliko često koliko je to klinički potrebno. Budući da je takrolimus tvar

s niskim klirensom, može biti potrebno nekoliko dana nakon prilagodbe režima doziranja Modigrafa prije nego što se postigne ciljno stanje dinamičke ravnoteže (vidjeti dio 5.2).

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da se većina bolesnika može uspješno liječiti ako se najniže razine takrolimusa u krvi održavaju ispod 20 nanogram/ml. Kad se tumače razine u punoj krvi potrebno je uzeti u obzir kliničko stanje bolesnika. U kliničkoj praksi najniže razine u punoj krvi su općenito bile u rasponu od 5 do 20 nanogram/ml u bolesnika s presađenom jetrom i 10 do 20 nanogram/ml u bolesnika s presađenim bubregom i srcem u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju. Tijekom kasnije terapije održavanja koncentracije u krvi općenito su bile u rasponu od 5 do 15 nanogram/ml u bolesnika s presađenom jetrom, bubregom i srcem.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Sniženje doze može biti potrebno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre kako bi se najniže razine u krvi održale unutar preporučenog ciljnog raspona.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Budući da funkcija bubrega ne utječe na farmakokinetiku takrolimusa (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze. Međutim, zbog nefrotoksičnog potencijala takrolimusa, preporučuje se pažljivo pratiti funkciju bubrega (uključujući niz mjerenja koncentracije kreatinina u serumu, izračunavanje klirensa kreatinina i praćenje diureze).

##### *Rasa*

U usporedbi s bolesnicima bijele rase, bolesnici crne rase mogu zahtijevati više doze takrolimusa kako bi se postigle slične najniže razine.

##### *Spol*

Nema dokaza da bolesnici muškog i ženskog spola zahtijevaju različite doze da bi se postigle slične najniže razine.

##### *Stariji bolesnici*

Trenutno nema dostupnih podataka koji bi pokazivali da je u starijih osoba potrebno prilagoditi dozu.

##### *Pedijatrijska populacija*

Pedijatrijski bolesnici uglavnom zahtijevaju doze 1½ do 2 puta više od doza za odrasle da bi se postigle slične razine u krvi.

#### Način primjene

Terapija takrolimusom obično se započinje peroralnim putem. Po potrebi se takrolimus može početi primjenjivati u obliku Modigraf granula suspendiranih u vodi putem nazogastične sonde.

Preporučuje se primijeniti peroralnu dnevnu dozu Modigrafa u 2 odvojene doze (npr. ujutro i navečer).

Modigraf granule općenito treba primijeniti na prazan želudac ili najmanje 1 sat prije ili 2 do 3 sata poslije obroka da bi se postigla najveća apsorpcija (vidjeti dio 5.2).

Potrebna doza izračunava se na temelju tjelesne težine bolesnika koristeći najmanji mogući broj vrećica. Trebalo bi uzeti 2 ml vode (sobne temperature) po 1 mg takrolimusa kako biste napravili suspenziju u čaši (do najviše 50 ml, ovisno o tjelesnoj težini). Ne smiju se koristiti materijali koji sadrže polivinil klorid (PVC) (vidjeti dio 6.2). Granule treba dodati u vodu i promiješati. Ne savjetuje se koristiti tekućinu ili posuđe za pražnjenje vrećica. Suspenzija se može uvući u štrcaljku ili je bolesnik može izravno progutati. Nakon toga treba jedanput isprati čašu istom količinom vode koju bolesnik treba popiti. Suspenzija se mora primijeniti neposredno nakon pripreme.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na takrolimus ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.  
Preosjetljivost na druge makrolide.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene Modigraf granula nakon privremenog prelaska s Prografa ili Advagrafa u kritično bolesnih bolesnika.

Modigraf se ne smije zamijeniti Advagrafom jer se ne mogu isključiti klinički važne razlike u bioraspodjivosti između dvije formulacije. Zabilježene su medikacijske pogreške, uključujući nesmotrenu, nenamjernu ili nenadziranu zamjenu formulacija takrolimusa s trenutnim ili produljenim oslobađanjem. To je dovelo do ozbiljnih nuspojava, uključujući odbacivanje presatka ili drugih nuspojava koje su mogle biti posljedica preslabe ili prejake izloženosti takrolimusu. Bolesnike treba održavati na jednoj formulaciji takrolimusa prema odgovarajućem režimu dnevnih doza. Promjene u formulacijama ili režimu davanja smiju se provesti samo pod strogim nadzorom specijalista za transplantacijsku medicinu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U početnom razdoblju nakon transplantacije potrebno je rutinski pratiti sljedeće parametre: krvni tlak, elektrokardiogram, neurološki status i status vida, razinu glukoze u krvi natašte, elektrolite (osobito kalij), testove jetrene i bubrežne funkcije, hematološke parametre, koagulacijske vrijednosti i proteine u plazmi. Ako se pronađu klinički važne promjene, potrebno je razmotriti prilagodbu imunosupresivnog režima.

#### Tvari koje mogu ući u interakciju

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

#### Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A4 može povećati razine takrolimusa u krvi, što može izazvati ozbiljne nuspojave, uključujući nefrotoksičnost, neurotoksičnost i produljeni QT interval. Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A4 (kao što su ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin ili jozamicin) s takrolimusom. Ako se ne može izbjeći, potrebno je učestalo pratiti koncentracije takrolimusa u krvi, počevši unutar prvih nekoliko dana istodobne primjene, pod nadzorom specijaliste za transplantaciju da bi se doza takrolimusa mogla po potrebi prilagoditi kako bi se održala slična izloženost takrolimusu. Potrebno je pomno pratiti funkciju bubrega, EKG uključujući QT interval i kliničko stanje bolesnika.

Prilagodba doze mora se temeljiti na individualnoj situaciji svakog bolesnika. Možda će biti potrebno promptno smanjenje doze na početku liječenja (vidjeti dio 4.5).

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

#### Induktori CYP3A4

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

Slijedom toga, prekid primjene induktora CYP3A4 može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa, što dovodi do suprat terapijskih razina takrolimusa u krvi i stoga zahtijeva pomno praćenje i nadzor specijalista transplantacijske medicine.

#### *P-glikoprotein*

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

#### *Biljni pripravci*

Za vrijeme uzimanja Modigrafa potrebno je izbjegavati biljne pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili drugih biljnih pripravaka, zbog rizika od interakcija koje mogu ili sniziti koncentraciju takrolimusa u krvi i smanjiti klinički učinak takrolimusa ili povisiti koncentraciju takrolimusa u krvi i rizik od toksičnosti takrolimusa (vidjeti dio 4.5).

#### *Druge interakcije*

Potreбно je izbjegavati kombiniranu primjenu ciklosporina i takrolimusa i pažljivo pristupiti kada se takrolimus daje bolesnicima koji su prethodno primali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

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

Određene kombinacije takrolimusa s lijekovima za koje se zna da imaju neurotoksične učinke mogu povećati rizik od nastanka tih učinaka (vidjeti dio 4.5).

#### Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje i cijepljenje tijekom liječenja takrolimusom može biti manje učinkovito. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva.

#### Nefrotoksičnost

Takrolimus može rezultirati oštećenjem bubrežne funkcije u pacijenata nakon transplantacije. Akutno oštećenje bubrega bez aktivne intervencije, može uznapredovati do kroničnog oštećenja bubrega.

Bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivo pratiti jer će možda biti potrebno smanjiti dozu takrolimusa. Rizik od nefrotoksičnosti može se povećati ako se takrolimus istodobno primjenjuje s lijekovima koji su povezani s nefrotoksičnošću (vidjeti dio 4.5). Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pažljivo pratiti najnižu razinu takrolimusa u krvi i bubrežnu funkciju te razmotriti smanjenje doze ako se pojavi nefrotoksičnost.

#### Gastrointestinalni poremećaji

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

Budući da se razine takrolimusa u krvi mogu značajno promijeniti tijekom epizoda proljeva, preporučuje se tijekom takvih epizoda dodatno nadzirati koncentracije takrolimusa.

#### Srčani poremećaji

U rijetkim prilikama opažene su ventrikularna hipertrofija ili hipertrofija septuma koje su bile prijavljene kao kardiomiopatije. U većini su slučajeva bile reverzibilne, a nastajale su kad su najniže koncentracije takrolimusa bile puno više od najviših preporučenih vrijednosti. Drugi čimbenici za koje je opaženo da povećavaju rizik od tih kliničkih stanja uključivali su već postojeću srčanu bolest, uzimanje kortikosteroida, hipertenziju, poremećaj funkcije bubrega ili jetre, infekcije, preopterećenje tekućinom i edeme. Sukladno tome, potrebno je nadzirati visokorizične bolesnike, osobito malu djecu i

one koji primaju znatnu imunosupresivnu terapiju pomoću postupaka kao što je ehokardiografija ili elektrokardiografija prije i poslije transplantacije (npr. u početku nakon 3 mjeseca, a zatim nakon 9-12 mjeseci). Ako se razviju abnormalnosti, potrebno je razmotriti smanjenje doze Modigrafa ili promijeniti liječenje i dati drugi imunosupresivni lijek. Takrolimus može produljiti QT interval i može prouzročiti *Torsades de pointes*. Potreban je oprez u bolesnika s faktorima rizika za produljenje QT-a, uključujući bolesnike koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT-a, kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije i poremećaje elektrolita. Potreban je također oprez u bolesnika s dijagnozom ili sumnjom na sindrom kongenitalno produljenog QT-a, stečenog produljenja QT-a ili u bolesnika na istovremenoj terapiji za koju se zna da produljuje QT interval, uzrokuje poremećaje elektrolita ili povećava izloženost takrolimusu (vidjeti dio 4.5).

#### Limfoproliferativni poremećaji i zloćudne bolesti

Zabilježeno je da bolesnici liječeni takrolimusom razvijaju limfoproliferativne poremećaje povezane s Epstein-Barrovim virusom (EBV) (vidjeti dio 4.8). Kombinacija imunosupresiva, kao što su antilimfocitna protutijela (npr. baziliksimumab, daklizumab) koja se daju istodobno, povećava rizik od limfoproliferativnih bolesti povezanih s EBV. Zabilježeno je da bolesnici s negativnim nalazom EBV-virusnog kapsidnog antigena (VCA) imaju povećan rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja. Stoga je u toj skupini bolesnika potrebno utvrditi serološki status EBV-VCA prije početka liječenja Modigrafom. Tijekom liječenja preporučuje se pažljivo praćenje pomoću EBV-PCR. Pozitivan nalaz EBV-PCR može biti prisutan mjesecima i sam po sebi ne upućuje na limfoproliferativnu bolest ili limfom.

Kao i za druge jake imunosupresivne spojeve, nije poznat rizik od sekundarnog karcinoma (vidjeti dio 4.8).

Kao i kod drugih imunosupresivnih lijekova, zbog mogućeg rizika od zloćudnih promjena na koži potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu ili ultraljubičastim zrakama noseći zaštitnu odjeću te koristeći sredstva s visokim faktorom zaštite od sunca.

#### Infekcije uključujući oportunističke infekcije

U bolesnika koji se liječe imunosupresivima, uključujući Modigraf, postoji povećan rizik od razvoja infekcija, uključujući oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne) poput infekcije citomegalovirusom (CMV), nefropatije povezane s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom. Bolesnici su također izloženi povećanom riziku od infekcija virusnim hepatitisom (primjerice, reaktivacija i *de novo* infekcija virusom hepatitisa B i C, kao i infekcija virusom hepatitisa E, koja može postati kronična). Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i mogu dovesti do ozbiljnih stanja uključujući odbacivanje presatka, pa i smrtnog ishoda, što liječnici moraju uzeti u obzir pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika sa sve slabijom funkcijom jetre ili bubrega ili neurološkim simptomima. Prevencija i praćenje moraju biti u skladu s odgovarajućim kliničkim smjernicama.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Zabilježeno je da bolesnici liječeni takrolimusom razvijaju sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome). Ako bolesnici koji uzimaju takrolimus razviju simptome koji upućuju na PRES, kao što su glavobolja, promijenjeno mentalno stanje, napadaji i poremećaji vida, potrebno je napraviti radiološki pregled (npr. magnetskom rezonancijom). Ako se dijagnosticira PRES, savjetuje se odgovarajuća kontrola krvnog tlaka i napadaja te hitni prekid sistemske primjene takrolimusa. Većina bolesnika potpuno se oporavi nakon što se poduzmu odgovarajuće mjere.

#### Poremećaji oka

U bolesnika liječenih takrolimusom prijavljeni su poremećaji oka, koji su ponekad uznapredovali do gubitka vida. U nekim je slučajevima prijavljeno povlačenje poremećaja nakon prelaska na drugu imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba uputiti da prijave promjene oštine vida, promjene vida u boji, zamagljen vid ili poremećaje vidnog polja. U tim se slučajevima preporučuje provesti hitnu ocjenu i prema potrebi uputiti bolesnika oftalmologu.

### Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih takrolimusom zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (engl. PRCA - Pure Red Cell Aplasia). U svih su bolesnika zabilježeni čimbenici rizika za PRCA kao što je infekcija parvovirusom B19, osnovna bolest ili istovremeno uzimanje lijekova povezanih s PRCA.

### Posebne populacije

Iskustvo je ograničeno u bolesnika koji nisu bijelci i bolesnika s povišenim imunološkim rizikom (npr. ponovna transplantacija, dokazani panel reaktivnih protutijela [engl. PRA - panel reactive antibodies]).

Smanjivanje doze može biti potrebno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

### Pomoćne tvari

Budući da Modigraf granule sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunog nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Metaboličke interakcije

Sistemski dostupan takrolimus se metabolizira putem CYP3A4 u jetri. Također postoji dokaz gastrointestinalnog metabolizma putem CYP3A4 u stijenci crijeva. Istodobna primjena lijekova ili lijekovitih biljnih pripravaka za koje se zna da inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam takrolimusa i tako povećati ili smanjiti njegovu koncentraciju u krvi. Slijedom toga, prekid primjene takvih lijekova ili biljnih pripravaka može utjecati na brzinu metabolizma takrolimusa i time na razine takrolimusa u krvi.

Ispitivanja farmakokinetike su pokazala da su povećane razine takrolimusa u krvi kada se istodobno primjenjuje s inhibitorima CYP3A4 uglavnom rezultat povećane peroralne bioraspoloživosti takrolimusa uslijed inhibicije gastrointestinalnog metabolizma. Učinak na klirens u jetri manje je izražen.

Prilikom istovremene primjene tvari koje mogu promijeniti metabolizam CYP3A4, strogo se preporuča pomna kontrola razine takrolimusa u krvi pod nadzorom specijalista transplantacijske medicine, te praćenje funkcije presatka, produljenja QT-a (EKG-om), jednako kao i funkcije bubrega i ostalih nuspojava, uključujući neurotoksičnost, kako bi se po potrebi prilagodila ili prekinula doza takrolimusa radi održavanja slične razine izlaganja takrolimusu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Slijedom toga, bolesnike treba pomno pratiti kada koriste takrolimus istodobno s više tvari koje utječu na CYP3A4 jer se učinci na izloženost takrolimusu mogu pojačati ili neutralizirati.

Lijekovi koji imaju učinke na metabolizam takrolimusa navedeni su u tablici u nastavku. Primjeri interakcija među lijekovima ne trebaju se smatrati iscrpnima ili sveobuhvatnima i stoga je na označivanju svakog lijeka koji je istodobno primijenjen s takrolimusom potrebno potražiti informacije o putu metabolizma, putovima interakcija, mogućim rizicima i specifičnim radnjama koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

Lijekovi koji imaju učinke na takrolimus

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Grejp ili sok od grejpa	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].	Izbjegavati grejp ili sok od grejpa

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
Ciklosporin	Može povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi. Nadalje, mogu se pojaviti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa [vidjeti dio 4.4].
Lijekovi s poznatim nefrotoksičnim ili neurotoksičnim učincima: aminoglikozidi, inhibitori giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Mogu pojačati nefrotoksične ili neurotoksične učinke takrolimusa.	Potrebno je izbjegavati upotrebu takrolimusa s lijekovima za koje je poznato da imaju nefrotoksični učinak. Kada se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju i druge nuspojave i po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.
Jaki inhibitori CYP3A4: protugljivična sredstva (npr. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotici (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, josamicin), inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibitori proteaze HCV-a (npr. telaprevir, boceprevir, i kombinacija ombitasvira i paritaprevira s ritonavinom, primijenjena s dasabuvirom ili bez njega), nefazodon, farmakokinetički pojačivač kobicistat i inhibitori kinaze idelalisib, ceritinib. Opažene su i jake interakcije s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. nefrotoksičnost, neurotoksičnost, produljeni QT interval) što zahtijeva pomno praćenje [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog i naglog povećanja razina takrolimusa, već u roku od 1 do 3 dana nakon istodobne primjene, usprkos promptnom smanjenju doze takrolimusa. Ukupna izloženost takrolimusu može porasti > 5 puta. Kada se istodobno primijene kombinacije s ritonavinom, izloženost takrolimusu može se povećati >50 puta. Gotovo svi pacijenti mogu zahtijevati smanjenje doze takrolimusa, a može biti potreban i privremeni prekid primjene takrolimusa. Učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može preostati nekoliko dana nakon dovršetka istodobne primjene.	Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4, razmotrite propuštanje doze tacrolimusa na dan započinjanja primjene jakog inhibitora CYP3A4. Ponovno započnite primjenu takrolimusa naredni dan pri smanjenoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Promjene u dozi takrolimusa i/ili učestalosti doziranja treba individualizirati i prilagoditi po potrebi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene inhibitora CYP3A4. Nakon dovršetka, odgovarajuća doza i učestalost doziranja takrolimusa ovise o koncentracijama takrolimusa u krvi. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.
Umjereni ili slabi inhibitori CYP3A4:	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih	Potrebno je učestalo pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi,

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
<p>protugljivična sredstva (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotici (npr. azitromicin), blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, antivirusni lijekovi za HCV elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir, antivirusni lijekovi za CMV letermovir te inhibitori tirozin kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib i (kineski) biljni lijekoviti pripravci koji sadrže ekstrakte biljke <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4]. Može doći do brzog povećanja razine takrolimusa.</p>	<p>počevši unutar prvih par dana istodobne primjene. Smanjiti po potrebi dozu takrolimusa [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>
<p>Sljedeće su se tvari <i>in vitro</i> pokazale potencijalnim inhibitorima metabolizma takrolimusa: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen</p>	<p>Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval) [vidjeti dio 4.4].</p>	<p>Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, EKG radi uočavanja produljenja QT intervala i drugih nuspojava.</p>
<p>Jaki induktori CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan, ili gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4]. Maksimalni učinak na koncentracije takrolimusa u krvi može se postignuti 1 – 2 tjedna nakon istodobne primjene. Učinak može preostati 1 – 2 tjedna nakon dovršetka liječenja.</p>	<p>Preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene. Ako se ne može izbjeći, bolesnici mogu zahtijevati povećanje doze takrolimusa. Promjene u dozi takrolimusa treba individualizirati i prema potrebi prilagoditi na temelju najnižih koncentracija takrolimusa, koje treba procijeniti na početku, pratiti ih često (počevši unutar prvih nekoliko dana) i ponovno ih procijeniti prilikom dovršetka i nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4. Nakon dovršetka primjene induktora CYP3A4, možda bude potrebno postupno prilagođavanje doze</p>

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
		takrolimusa. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Umjereni induktori CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; slabi induktori CYP3A4: flukloksacilin	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	Zabilježene su povećane razine takrolimusa u krvi pri istodobnoj primjeni takrolimusa s kanabidiolom. To može biti posljedica inhibicije intestinalnog P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspoloživosti takrolimusa.	Potreban je oprez kod istodobne primjene takrolimusa i kanabidiola, uz pažljivo praćenje radi mogućih nuspojava. Pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
Lijekovi s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme, npr.: nesteroidni protuupalni lijekovi – NSAIL, peroralni antikoagulansi, peroralni antidiijabetici	Takrolimus se velikim dijelom veže za proteine plazme. Treba uzeti u obzir moguće interakcije s drugim djelatnim tvarima s poznatim visokim afinitetom za proteine plazme.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2].
Prokinetička sredstva: metoklopramid, cimetidin i magnezij-aluminij-hidroksid	Mogu povećati najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (npr. neurotoksičnost, produljeni QT interval).	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i smanjiti dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti bubrežnu funkciju, produljenje QT intervala uz pomoć EKG-a i pojavu drugih nuspojava.
Doze održavanja kortikosteroida	Mogu smanjiti najniže koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati rizik od odbacivanja [vidjeti dio 4.4].	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i povećati dozu takrolimusa po potrebi [vidjeti dio 4.2]. Pažljivo pratiti funkciju presatka.
Visoke doze prednizolona ili metilprednizolona	Mogu utjecati na razine takrolimusa u krvi (povećati ili smanjiti) kada se primijene u liječenju akutnog odbacivanja.	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi.
Direktno djelujuće antivirusno liječenje (DAA)	Može utjecati na farmakokinetiku takrolimusa promjenama u funkciji jetre tijekom liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, što je povezano s klirensom virusa	Pratiti minimalne koncentracije takrolimusa u punoj krvi i prilagoditi dozu takrolimusa po potrebi kako bi

Klasifikacija ili naziv lijeka/tvari	Učinak interakcije među lijekovima	Preporuke koje se odnose na istodobnu primjenu
	hepatitisa. Može doći do smanjenja razina takrolimusa u krvi. Međutim, inhibirajući potencijal CYP3A4 određenih direktno djelujućih antivirusnih lijekova može neutralizirati taj učinak ili dovesti do povećanja razina takrolimusa u krvi.	se osigurala kontinuirana djelotvornost i sigurnost.

Visoki unos kalija ili diuretika koji štede kalij (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton) je potrebno izbjegavati, s obzirom da liječenje takrolimusom može biti povezano s hiperkalijemijom ili može povećati postojeću hiperkalijemiju (vidjeti dio 4.4.). Poseban oprez je potreban kada je takrolimus primijenjen zajedno s drugim lijekovima koji povišuju razinu kalija, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je trimetoprim poznat kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Preporučuje se pomno praćenje razine kalija u serumu.

#### Učinak takrolimusa na metabolizam drugih lijekova

Takrolimus je poznati inhibitor CYP3A4, stoga istovremena primjena takrolimusa s lijekovima za koje se zna da se metaboliziraju putem CYP3A4 može utjecati na metabolizam tih lijekova.

Poluvijek ciklosporina produljen je kad se istovremeno daje takrolimus. Osim toga, mogu nastupiti sinergistički/aditivni nefrotoksični učinci. Zbog toga se ne preporučuje kombinirana primjena ciklosporina i takrolimusa te je potreban oprez kad se takrolimus primjenjuje u bolesnika koji su prethodno primali ciklosporin (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pokazalo se da takrolimus povećava razinu fenitoina u krvi.

Budući da takrolimus može smanjiti klirens kontraceptiva na bazi steroida i tako dovesti do povećane izloženosti hormonima, potreban je poseban oprez kod odlučivanja o kontracepcijskim mjerama.

Dostupno je ograničeno poznavanje interakcija takrolimusa i statina. Klinički podaci upućuju na to da istovremena primjena takrolimusa uglavnom ne mijenja farmakokinetiku statina.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da takrolimus može smanjiti klirens i produljiti poluvijek fenobarbitala i fenazona.

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

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cijepljenje i cijepljene tijekom liječenja takrolimusom može biti manje učinkovito. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci prikupljeni u ljudi pokazuju da takrolimus prelazi placentu. Prema ograničenim podacima prikupljenima od primatelja presađenih organa nema dokaza da je rizik od nuspojava na tijek i ishod trudnoće povećan tijekom liječenja takrolimusom u usporedbi s drugim imunosupresivnim lijekovima. Međutim, prijavljeni su slučajevi spontanih pobačaja. Za sada nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Liječenje takrolimusom može se razmotriti u trudnica kada nema sigurnije alternative i kada očekivana korist opravdava mogući rizik za fetus. U slučaju izloženosti *in utero* preporučuje se praćenje novorođenčeta zbog mogućih nuspojava takrolimusa (osobito učinaka na

bubrege). Postoji rizik od preuranjenog porođaja (<37 tjedana) (incidencija od 66 na 123 porođaja, tj. 53,7%, međutim, podaci su pokazali da je većina novorođenčadi imala normalnu porođajnu tjelesnu težinu za svoju gestacijsku dob) kao i rizik od hiperkalijemije u novorođenčeta (incidencija od 8 na 111 novorođenčadi, tj. 7,2%), koja se, međutim, spontano normalizira.

Takrolimus je u štakora i kunića prouzročio embriofetalnu toksičnost u dozama koje su pokazale toksičnost za majku (vidjeti dio 5.3). Takrolimus je utjecao na plodnost u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Podaci prikupljeni u ljudi pokazuju da se takrolimus izlučuje u majčino mlijeko. Budući da se štetni učinci na novorođenče ne mogu isključiti, žene ne smiju dojiti za vrijeme primanja takrolimusa.

#### Plodnost

U štakora je opažen negativni učinak takrolimusa na plodnost mužjaka u obliku smanjenog broja i pokretljivosti spermija (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Takrolimus može prouzročiti vidne i neurološke poremećaje. Ovaj učinak može biti pojačan ako se takrolimus primjenjuje zajedno s alkoholom.

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava povezan s imunosupresivnim sredstvima često je teško utvrditi zbog osnovne bolesti i istodobne primjene većeg broja lijekova.

Najčešće zabilježene nuspojave (koje nastaju u > 10% bolesnika) su tremor, oštećenje funkcije bubrega, hiperglikemijska stanja, šećerna bolest, hiperkalijemija, infekcije, hipertenzija i nesаница.

#### Popis nuspojava

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

#### Infekcije i infestacije

Kao što je dobro poznato za druga potentna imunosupresivna sredstva, bolesnici koji primaju takrolimus često imaju povećan rizik od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, protozoalnih). Tijek već postojećih infekcija može se pogoršati. Mogu nastati i generalizirane i lokalne infekcije.

U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući i Modigraf, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s infekcijom citomegalovirusom (CMV), BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

#### Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju su pod povećanim rizikom od razvoja zloćudnih bolesti. Zabilježene su dobroćudne kao i zloćudne novotvorine uključujući limfoproliferativne poremećaje povezane s EBV virusom i kožne zloćudne promjene povezane s liječenjem takrolimusom.

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: anemija, trombocitopenija, leukopenija, poremećeni nalazi crvenih krvnih stanica, leukocitoza

Manje često:	koagulopatije, pancitopenija, neutropenija, poremećeni nalazi koagulacije i krvarenja
Rijetko:	trombotička trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija, trombotska mikroangiopatija
Nepoznato:	izolirana aplazija crvenih krvnih stanica, agranulocitoza, hemolitička anemija, febrilna neutropenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

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

#### Endokrini poremećaji

Rijetko:	hirzutizam
----------	------------

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često:	šećerna bolest, hiperglikemijska stanja, hiperkalijemija
Često:	metabolička acidoza, drugi elektrolitski poremećaji, hiponatrijemija, preopterećenje tekućinom, hiperuricemija, hipomagnezijemija, hipokalijemija, hipokalcijemija, smanjeni apetit, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija
Manje često:	dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

#### Psihijatrijski poremećaji

Vrlo često:	nesanica
Često:	konfuzija i dezorijentacija, depresija, simptomi tjeskobe, halucinacije, mentalni poremećaji, depresivno raspoloženje, poremećaji i smetnje raspoloženja, noćne more
Manje često:	psihotični poremećaj

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	glavobolja, tremor
Često:	poremećaji živčanog sustava, napadaji, poremećaji svijesti, periferne neuropatije, omaglica, parestezije i disestezije, narušena sposobnost pisanja
Manje često:	encefalopatija, krvarenja u središnji živčani sustav i cerebrovaskularni incidenti, koma, poremećaji govora i jezika, paraliza i pareza, amnezija
Rijetko:	hipertonija
Vrlo rijetko:	Miastenija
Nepoznato:	sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

#### Poremećaji oka

Često:	poremećaji oka, zamagljen vid, fotofobija
Manje često:	katarakta
Rijetko:	sljepoća
Nepoznato:	optička neuropatija

#### Poremećaji uha i labirinta

Često:	Tinitus
Manje često:	Hipoakuzija
Rijetko:	neurosenzorička gluhoća
Vrlo rijetko:	pogoršanje sluha

#### Srčani poremećaji

Često:	ishemijski poremećaji koronarnih arterija, tahikardija
Manje često:	zatajenje srca, ventrikularne aritmije i srčani arrest, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije
Rijetko:	perikardijalni izljev
Vrlo rijetko:	<i>Torsades de pointes</i>

### Krvožilni poremećaji

Vrlo često:	hipertenzija
Često:	tromboembolijski i ishemijski događaji, krvožilni hipotenzivni poremećaji, krvarenja, periferni krvožilni poremećaji
Manje često:	tromboza dubokih vena ekstremiteta, šok, infarkt

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često:	poremećaji plućnog parenhima, dispneja, pleuralni izljev, kašalj, faringitis, kongestija i upale nosa
Manje često:	respiratorno zatajenje, poremećaji dišnih puteva, astma
Rijetko:	akutni respiratorni distress sindrom

### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često:	proljevi, mučnina
Često:	gastrointestinalni znakovi i simptomi, povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, gastrointestinalna upalna stanja, gastrointestinalna krvarenja, gastrointestinalne ulceracije i perforacija, ascites, stomatitis i ulceracija, zatvor, znakovi i simptomi dispepsije, flatulencija, nadutost i distenzija, mekane stolice
Manje često:	akutni i kronični pankreatitis, paralitički ileus, gastroezofagealna refluksna bolest, poremećeno želučano pražnjenje
Rijetko:	pseudocista gušterače, subileus

### Poremećaji jetre i žuči

Često:	poremećaji žučovoda, hepatocelularno oštećenje i hepatitis, kolestaza i žutica
Rijetko:	venookluzivna bolest jetre, tromboza jetrene arterije
Vrlo rijetko:	zatajenje jetre

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	osip, svrbež, alopecija, akne, pojačano znojenje
Manje često:	dermatitis, fotoosjetljivost
Rijetko:	toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
Vrlo rijetko:	Stevens Johnsonov sindrom

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	artralgija, bol u leđima, spazam mišića, bol u ekstremitetu
Manje često:	poremećaji zglobova
Rijetko:	smanjena pokretljivost

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često:	oštećenje funkcije bubrega
Često:	zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, toksična nefropatija, bubrežna tubularna nekroza, mokraćni poremećaji, oligurija, simptomi mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi
Manje često:	hemolitičko-uremijski sindrom, anurija
Vrlo rijetko:	nefropatija, hemoragijski cistitis

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često:	dismenoreja i krvarenje iz maternice
--------------	--------------------------------------

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često:	febrilni poremećaji, bol i nelagoda, astenijska stanja, edemi, poremećen doživljaj tjelesne temperature
Manje često:	bolest slična influenci, osjećaj nemira, nenormalno osjećanje, višestruko zatajenje organa, osjećaj pritiska u prsištu, nepodnošenje temperature
Rijetko:	pad, ulkus, stezanje u prsištu, žeđ
Vrlo rijetko:	povećanje masnog tkiva

#### Pretrage

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

#### Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Često:	poremećaj funkcije primarnog presatka
--------	---------------------------------------

#### Opis odabranih nuspojava

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

Zabilježeno je nekoliko slučajeva nehotičnog predoziranja takrolimusom. Simptomi su uključivali tremor, glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju i povećanje dušika iz ureje, koncentracije serumskog kreatinina i razine alanin aminotransferaze.

Ne postoji specifični antidot za terapiju takrolimusom. U slučaju predoziranja potrebno je uvesti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

Na temelju njegove velike molekularne težine, slabe topljivosti u vodi i opsežnog vezivanja za eritrocite i proteine plazme očekuje se da se takrolimus ne može ukloniti dijalizom. U izoliranim slučajevima bolesnika s vrlo visokim razinama takrolimusa u plazmi, hemofiltracija ili hemodijafiltracija su bili učinkoviti u smanjenju toksičnih koncentracija. U slučajevima peroralnog otrovanja, ispiranje želuca i/ili primjena adsorbensa (kao što je aktivni ugljen) mogu biti od pomoći ako se primijene ubrzo nakon gutanja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Čini se da su na molekularnoj razini učinci takrolimusa posredovani vezivanjem za protein citosola (FKBP12) koji je odgovoran za unutarstanično nakupljanje spoja. Kompleks FKBP12-takrolimus

specifično se i kompetitivno veže za kalcineurin i inhibira ga što dovodi do inhibicije signalnih puteva T-stanica ovisne o kalciju i tako sprječava prepisivanje odvojene skupine gena za limfokine. Takrolimus je visokopotentno imunosupresivno sredstvo s dokazanim djelovanjem i u *in vitro* i u *in vivo* pokusima.

Konkretno, takrolimus inhibira stvaranje citotoksičnih limfocita koji su uglavnom odgovorni za odbacivanje presatka. Takrolimus suprimira aktivaciju T-stanica i proliferaciju B-stanica ovisnu o pomagačkim T stanicama, kao i stvaranje limfokina (kao što su interleukini-2, -3 i  $\gamma$ -interferon) i ekspresiju interleukin-2 receptora.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost takrolimusa primijenjenog dvaput na dan kod primarne transplantacije drugih organa

U objavljenim prospektivnim ispitivanjima peroralni takrolimus (koji se davao u obliku Prograf kapsula) ispitivao se kao primarni imunosupresiv u približno 175 bolesnika nakon transplantacije pluća, 475 bolesnika nakon transplantacije gušterače i 630 bolesnika nakon transplantacije crijeva. Ukupno se sigurnosni profil peroralnog takrolimusa u ovim objavljenim ispitivanjima činio sličnim onome zabilježenom u velikim ispitivanjima u kojima se takrolimus primjenjivao kao primarno liječenje kod transplantacije jetre, bubrega i srca. Rezultati djelotvornosti u najvećim ispitivanjima u svakoj od ovih indikacija sažeti su u nastavku.

##### *Transplantacija pluća*

Privremena analiza nedavnog multicentričnog ispitivanja istražila je 110 bolesnika koji su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala takrolimus i onu koja je primala ciklosporin. Takrolimus je započeo kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,01 do 0,03 mg/kg na dan, a peroralni takrolimus je primjenjen u dozi od 0,05 do 0,3 mg/kg na dan. U prvoj godini nakon transplantacije zabilježena je niža incidencija epizoda akutnog odbacivanja u bolesnika liječenih takrolimusom u odnosu na one liječene ciklosporinom (11,5% nasuprot 22,6%) i niža incidencija kroničnog odbacivanja, sindrom obliterirajućeg bronhiolitisa (2,86% nasuprot 8,57%). Stopa preživljenja bolesnika nakon jedne godine iznosila je 80,8% u skupini koja je primala takrolimus i 83% u skupini koja je primala ciklosporin.

Drugo randomizirano ispitivanje uključilo je 66 bolesnika koji su primali takrolimus i 67 bolesnika koji su primali ciklosporin. Takrolimus je započeo kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,025 mg/kg na dan, a peroralni takrolimus je primijenjen u dozi od 0,15 mg/kg na dan s naknadnim prilagodbama doze do ciljnih najnižih razina od 10 do 20 nanogram/ml. Stopa preživljenja bolesnika nakon jedne godine iznosila je 83% u skupini koja je primala takrolimus i 71% u skupini koja je primala ciklosporin, a nakon dvije godine stope preživljenja iznosile su 76% odnosno 66%. Broj epizoda akutnog odbacivanja na 100 bolesnik-dana bio je brojčano manji u skupini koja je primala takrolimus (0,85 epizoda) nego u skupini koja je primala ciklosporin (1,09 epizoda). Obliterirajući bronhiolitis razvio se u 21,7% bolesnika koji su primali takrolimus u usporedbi s 38,0% bolesnika koji su primali ciklosporin ( $p = 0.025$ ). Značajno je više bolesnika liječenih ciklosporinom ( $n = 13$ ) trebalo prebaciti na takrolimus nego bolesnika liječenih takrolimusom na ciklosporin ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ).

U dodatnom ispitivanju u dva centra 26 je bolesnika bilo randomizirano u skupinu koja je primala takrolimus, a 24 bolesnika u skupinu koja je primala ciklosporin. Takrolimus je započeo kao kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 0,05 mg/kg na dan, a peroralni takrolimus je primijenjen u dozi od 0,1 do 0,3 mg/kg na dan s naknadnim prilagodbama doze do ciljnih najnižih razina od 12 do 15 nanogram/ml. Stopa preživljenja nakon jedne godine iznosila je 73,1% u skupini koja je primala takrolimus nasuprot 79,2% u skupini koja je primala ciklosporin. Bez akutnog odbacivanja bilo je više bolesnika u skupini koja je primala takrolimus nakon 6 mjeseci (57,7% nasuprot 45,8%) i nakon 1 godine nakon transplantacije pluća (50% nasuprot 33,3%).

Stope preživljenja bile su slične u ova 3 ispitivanja. Incidencije akutnog odbacivanja bile su brojčano niže uz takrolimus u sva 3 ispitivanja, a u jednom je ispitivanju zabilježena značajno niža incidencija sindroma obliterirajućeg bronhiolitisa uz takrolimus.

##### *Presadivanje gušterače*

Multicentrično ispitivanje uključilo je 205 bolesnika kojima su istovremeno presađeni gušterača i bubrezi i koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus ( $n = 103$ ) ili skupinu koja je primala ciklosporin ( $n = 102$ ). Početna peroralna doza takrolimusa prema protokolu iznosila je 0,2 mg/kg na dan s naknadnim prilagodbama doze do ciljnih najnižih razina od 8 do 15 nanogram/ml do 5. dana i 5 do 10 nanogram/ml nakon 6 mjeseci. Preživljenje gušterače nakon 1 godine bilo je značajno više uz takrolimus: 91,3% nasuprot 74,5% uz ciklosporin ( $p < 0,0005$ ), dok je preživljenje bubrežnog presatka bilo slično u obje skupine. Ukupno je 34 bolesnika prebačeno s ciklosporina na takrolimus, dok je samo 6 bolesnika liječenih takrolimusom trebalo drugu terapiju.

#### *Presadivanje crijeva*

Objavljeno kliničko iskustvo iz jednog centra o primjeni peroralnog takrolimusa kao primarnog liječenja nakon transplantacije crijeva pokazalo je da je aktuarska stopa preživljenja 155 bolesnika (65 samo s presađenim crijevima, 75 s presađenom jetrom i crijevima i 25 s multivisceralnim presatcima) koji su primali takrolimus i prednizon iznosila 75% nakon 1 godine, 54% nakon 5 godina i 42% nakon 10 godina. U prvim godinama početna peroralna doza takrolimusa iznosila je 0,3 mg/kg na dan. Rezultati su se kontinuirano poboljšavali sa sve većim iskustvom tijekom 11 godina. Smatra se da su razne inovacije, poput tehnika za rano otkrivanje infekcije Epstein-Barr (EBV) virusom i CMV-om, augmentacije koštane srži, dodatne primjene antagonist interleukina-2 daklizumaba, niže početne doze takrolimusa s najnižim ciljnim razinama od 10 do 15 nanogram/ml te od nedavno zračenje alogenog presatka tijekom vremena pridonijele boljim rezultatima u ovoj indikaciji.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Pokazalo se da se takrolimus u čovjeka može apsorbirati kroz gastrointestinalni trakt. Dostupni takrolimus općenito se brzo apsorbira.

Modigraf granule su formulacija s trenutnim oslobađanjem takrolimusa za doziranje dvaput na dan. Nakon peroralne primjene Modigraf granula vršne se koncentracije ( $C_{max}$ ) takrolimusa u krvi u prosjeku postižu za otprilike 2 do 2,5 sata.

Apsorpcija takrolimusa varira. Rezultati ispitivanja bioekvivalencije s jednom dozom u odraslih zdravih dobrovoljaca pokazali su da Modigraf granule imaju približno 20% veću bioraspoloživost nego Prograf kapsule. Srednja peroralna bioraspoloživost takrolimusa (ispitana pomoću formulacije Prograf kapsula) u rasponu je od 20 do 25% (pojedini rasponi u odraslih bolesnika 6 - 43%, u pedijatrijskih bolesnika s presatkom bubrega 3 - 77%). Peroralna bioraspoloživost takrolimusa bila je smanjena kad se primjenjivao nakon obroka.

Protok žuči ne utječe na apsorpciju takrolimusa pa se stoga liječenje Modigraf granulama može započeti peroralno.

Čini se da se u nekih bolesnika takrolimus kontinuirano apsorbira tijekom duljeg razdoblja proizvodeći relativno ravnomjeran profil apsorpcije.

Brzina i opseg apsorpcije takrolimusa najveći su natašte. Prisutnost hrane smanjuje kako brzinu, tako i opseg apsorpcije takrolimusa, pri čemu je učinak najizraženiji nakon obroka bogatog mastima. Učinak obroka bogatog ugljikohidratima manje je izražen.

U stabilnih bolesnika s presatkom jetre peroralna bioraspoloživost takrolimusa bila je smanjena kad se primjenjivao nakon umjerenog masnog obroka (34% kalorija). Smanjenje AUC (27%) i  $C_{max}$  (50%) te povećanje  $t_{max}$  (173%) u puno krvi bili su očiti.

U ispitivanju u stabilnih bolesnika s presatkom bubrega kojima je takrolimus bio primijenjen odmah nakon standardnog kontinentalnog doručka učinak na peroralnu bioraspoloživost bio je manje izražen. Smanjenje AUC (2 do 12%) i  $C_{max}$  (15 do 38%) te povećanje  $t_{max}$  (38 do 80%) u punoj krvi bili su očiti. Postoji jaka korelacija između AUC-a i najnižih razina u punoj krvi u stanju ravnotežne koncentracije Modigrafa. Nadziranje najnižih razina u punoj krvi stoga daje dobru procjenu sistemske izloženosti.

### Distribucija

U čovjeka se raspoloživost takrolimusa nakon intravenske primjene može opisati kao bifazična.

Takrolimus u sistemskoj cirkulaciji čvrsto se veže za eritrocite, što rezultira približnim omjerom distribucije koncentracije u punoj krvi i plazmi od 20:1. U plazmi je takrolimus u visokom postotku vezan (> 98,8%) za proteine plazme, uglavnom za serumski albumin i  $\alpha$ -1-kiseli glikoprotein. Takrolimus se opsežno distribuira u tijelu. Volumen distribucije pri dinamičkoj ravnoteži koncentracije u plazmi iznosi približno 1300 l (zdravi ispitanici). Odgovarajući podaci na temelju pune krvi u prosjeku iznose 47,6 l.

#### Metabolizam

Takrolimus se opsežno metabolizira u jetri, primarno putem citokroma P450-3A4. Takrolimus se također znatno metabolizira u stijenci crijeva. Otkriveno je nekoliko metabolita. Samo jedan od njih je pokazao *in vitro* da ima imunosupresivno djelovanje slično djelovanju takrolimusa. Ostali metaboliti imaju slabo ili nikakvo imunosupresivno djelovanje. U sistemskoj cirkulaciji samo jedan od nedjelatnih metabolita je prisutan u niskim koncentracijama. Stoga metaboliti ne pridonose farmakološkom djelovanju takrolimusa.

#### Izlučivanje

Takrolimus je tvar s niskim klirensom. U zdravih ispitanika prosječan ukupni tjelesni klirens procijenjen na temelju koncentracija u punoj krvi iznosio je 2,25 l/sat. Opaženo je da je taj klirens iznosio 4,1 l/sat u odraslih bolesnika s presatkom jetre, s presatkom bubrega 6,7 l/h i s presatkom srca 3,9 l/sat. Čimbenici poput niskog hematokrita i niske razine proteina, koji dovode do povećanja nevezane frakcije takrolimusa, ili pojačanje metabolizma izazvano kortikosteroidima, smatraju se odgovornima za veći postotak klirensa opažen nakon transplantacije.

Poluvijek takrolimusa je dug i raznolik. U zdravih ispitanika srednji poluvijek u punoj krvi iznosio je približno 43 sata. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s presatkom jetre prosječno je iznosio 11,7 sati odnosno 12,4 sati u usporedbi s 15,6 sati u odraslih bolesnika s presatkom bubrega. Povećana brzina klirensa pridonosi kraćem poluvijeku opaženom u bolesnika s presađenim organom.

Nakon intravenske i peroralne primjene takrolimusa označenog izotopom  $^{14}\text{C}$  veći dio radioaktivnosti pronašao se eliminiran u stolici. Približno 2% radioaktivnosti eliminirao se mokraćom. Manje od 1% nepromijenjenog takrolimusa otkriveno je u mokraći i stolici što pokazuje da se takrolimus gotovo u potpunosti metabolizira prije eliminacije, s time da je žuč glavni put eliminacije.

#### *Pedijatrijski podaci*

U pedijatrijskih bolesnika s presatkom jetre srednja peroralna bioraspodjelivost takrolimusa (ispitana pomoću Modigraf granula) je  $26\% \pm 23\%$  (pojedinačni rasponi u pedijatrijskih bolesnika s presatkom jetre: 4 - 80%). Podaci o peroralnoj bioraspodjelivosti Modigrafa u drugim indikacijama nisu dostupni. Nakon peroralne primjene (0,30 mg/kg na dan) u pedijatrijskih bolesnika s presatkom jetre ravnotežne koncentracije takrolimusa postigle su se u roku od 3 dana u većine bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika s presađicama jetre i bubrega opažene su vrijednosti ukupnog tjelesnog klirensa od  $2,3 \pm 1,2$  ml/min/kg odnosno  $2,1 \pm 0,6$  ml/min/kg. U ograničenim pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima, osobito u vrlo male djece, primijećeno je da su ukupni tjelesni klirens i poluvijek vrlo varijabilni i ovise o dobi.

Poluvijek u pedijatrijskih bolesnika s presađenim organom prosječno iznosi 12 sati.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bubrezi i gušterača bili su primarno zahvaćeni organi u ispitivanjima toksičnosti provedenima u štakora i babuna. U štakora je takrolimus prouzročio toksične učinke na živčani sustav i oči. Reverzibilni kardiotoksični učinci bili su opaženi u kunića nakon intravenske primjene takrolimusa.

Kada se takrolimus primjenjuje intravenski kao brza infuzija/bolus injekcija pri dozi od 0,1 do 1,0 mg/kg, u nekih životinjskih vrsta je uočeno QTc produljenje. Vršna koncentracija u krvi postignuta s ovim dozama je bila viša od 150 nanogram/ml što je više nego 6 puta veće od srednjih vršnih koncentracija koje su uočene s Modigrafom u kliničkoj transplantaciji.

Embriofetalna toksičnost bila je opažena u štakora i kunića i bila je ograničena na doze koje su uzrokovale značajnu toksičnost u skotnih ženki. U ženki štakora bila je oštećena reproduktivna funkcija

uključujući rađanje pri toksičnim dozama i potomstvo je pokazivalo smanjenu porođajnu tjelesnu težinu, sposobnost za život i rast.

U štakora je opažen negativni učinak takrolimusa na plodnost mužjaka u obliku smanjenog broja i pokretljivosti spermija.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat

hipromeloza (E464)

karmelozanatrij, umrežena (E468)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Takrolimus nije kompatibilan s plastikom od PVC-a (polivinilklorid). Materijali koji se koriste za pripremu i primjenu suspenzije, npr. posude za piće, šalice ili cjevčice ne smiju sadržavati PVC.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Nakon pripreme, suspenzija se mora odmah primijeniti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Vrećice koje se sastoje od slojeva polietilentereftalata (PET), aluminijske (Al) i polietilena (PE).

Veličina pakiranja: kartonska kutija koja sadrži 50 vrećica.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Na temelju imunosupresivnih učinaka takrolimusa, tijekom pripreme treba izbjegavati udisanje ili izravni kontakt s kožom ili sluznicom formulacija za injekciju, praška ili granula sadržanih u lijekovima s takrolimusom. Ako dođe do takvog kontakta, oprati kožu i isprati zahvaćeno oko ili oči.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

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

Modigraf 0,2 mg granule za oralnu suspenziju

EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granule za oralnu suspenziju

EU/1/09/523/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. svibnja 2009.  
Datum posljednje obnove: 17. veljače 2014.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Irska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Modigraf 0,2 mg granule za oralnu suspenziju  
takrolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna vrećica sadrži 0,2 mg takrolimusa (u obliku hidrata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

50 vrećica koje sadrže granule za oralnu suspenziju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.  
Pomiješajte granule u vodi.  
Kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Nakon pripreme, suspenziju treba odmah primijeniti.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

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

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

EU/1/09/523/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

modigraf 0,2 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
FOLIJA VREĆICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Modigraf 0,2 mg granule za oralnu suspenziju  
takrolimus  
kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

Astellas Pharma Europe B.V.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Modigraf 1 mg granule za oralnu suspenziju  
takrolimus

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

50 vrećica koje sadrže granule za oralnu suspenziju.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.  
Pomiješajte granule u vodi.  
Kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

Nakon pripreme, suspenziju treba odmah primijeniti.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

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

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

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

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

EU/1/09/523/002

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

modigraf 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**FOLIJA VREĆICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Modigraf 1 mg granule za oralnu suspenziju  
takrolimus  
kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**4. BROJ SERIJE**

Broj serije:

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

Astellas Pharma Europe B.V.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### Modigraf 0,2 mg, granule za oralnu suspenziju Modigraf 1 mg, granule za oralnu suspenziju takrolimus

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

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

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

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

#### **1. Što je Modigraf i za što se koristi**

Modigraf sadrži djelatnu tvar takrolimus. Modigraf je imunosupresiv. Nakon presađivanja organa (npr. jetre, bubrega, srca) Vaš imunološki sustav pokušat će odbaciti novi organ. Modigraf se primjenjuje za kontrolu imunološkog odgovora što Vašem tijelu omogućuje da prihvati presađeni organ.

Također možete primati Modigraf zbog odbacivanja presađene jetre, bubrega, srca ili drugog organa koje je u tijeku ili ako se liječenjem koje ste prije uzimali nije mogao kontrolirati Vaš imunološki odgovor nakon presađivanja organa.

Modigraf se primjenjuje u odraslih i djece.

#### **2. Što trebate znati prije nego počnete uzimati Modigraf**

##### **Nemojte uzimati Modigraf**

- ako ste alergični na takrolimus ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na sirolimus (druga tvar koja se primjenjuje za sprječavanje odbacivanja presađenog organa) ili neki makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije primjene Modigrafa:

- ako imate ili ste imali tegobe s jetrom.
- ako imate proljev koji traje dulje od jednog dana.
- ako osjećate jaku bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje.
- ako imate promjenu električne aktivnosti srca zvane „produljenje QT-a“.

Izbjegavajte uzimanje bilo kakvih biljnih preparata, npr. gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili bilo kojeg drugog biljnog ljekovitog pripravka jer to može utjecati na učinkovitost doze lijeka Modigraf

koju trebate primiti. Ako imate nedoumica, obratite se svom liječniku prije uzimanja bilo kakvih biljnih ljekovitih pripravaka ili preparata.

Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu Modigrafa.

Morate se redovito javljati liječniku. S vremena na vrijeme, liječnik će Vam morati napraviti pretrage krvi, mokraće, srca i očiju, kako bi točno prilagodio dozu Modigrafa.

Trebate ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastom) svjetlu dok uzimate Modigraf. Razlog je taj što imunosupresivi kao što je Modigraf mogu povećati rizik od raka kože. U slučaju izlaganja suncu nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i koristite sredstva s visokim faktorom zaštite od sunca.

Mjera opreza prilikom rukovanja:

Tijekom pripreme treba izbjegavati izravni kontakt s bilo kojim dijelom tijela poput kože ili sluznice, ili udisanje otopina za injekciju, praška ili granula sadržanih u lijekovima s takrolimusom. Ako dođe do takvog kontakta, operite kožu i oči.

### **Drugi lijekovi i Modigraf**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate, ukoliko ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati druge lijekove.

Ne preporučuje se uzimati Modigraf s ciklosporinom (drugi lijek koji se koristi za prevenciju odbacivanja organa prilikom transplantacije).

**Ako se trebate obratiti liječniku koji nije Vaš specijalist transplantacijske medicine, obavijestite liječnika da uzimate takrolimus. Vaš će se liječnik možda trebati konzultirati s Vašim specijalistom transplantacijske medicine smijete li uzimati drugi lijek koji bi mogao povećati ili smanjiti razinu takrolimusa u krvi.**

Na razine Modigrafa u krvi mogu utjecati i drugi lijekovi koje uzimate, kao što i uzimanje Modigrafa može utjecati na razine drugih lijekova u krvi zbog čega može biti potrebno prekinuti, povisiti ili sniziti dozu Modigrafa.

Nekoliko bolesnika imalo je povećanje razina takrolimusa u krvi dok je uzimalo druge lijekove. To bi moglo izazvati ozbiljne nuspojave, kao što su problemi s bubrežima, problemi živčanog sustava i poremećaji ritma srca (vidjeti dio 4).

Učinak na razine lijeka Modigraf u krvi može se pojaviti vrlo brzo nakon početka primjene drugog lijeka, stoga će možda biti potrebno često kontinuirano praćenje Vaših razina lijeka Modigraf u krvi unutar prvih nekoliko dana od početka primjene drugog lijeka i često tijekom trajanja liječenja drugim lijekom. Neki drugi lijekovi mogu prouzročiti smanjenje razina takrolimusa u krvi, što bi moglo povećati rizik od odbacivanja presađenog organa. Osobito trebate obavijestiti svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali lijekove kao što su:

- antimikotici i antibiotici, osobito takozvani makrolidni antibiotici, koji se primjenjuju za liječenje infekcija, npr. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, josamicin, azithromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid i flukloksacilin
- letermovir, koji se koristi za sprječavanje bolesti uzrokovane citomegalovirusom (CMV)
- inhibitori proteaze HIV-a (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), pojačivač učinka drugih lijekova kobicistat i tablete koje sadrže kombinaciju lijekova ili nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze HIV-a (efavirenz, etravirin, nevirapin) koji se primjenjuju za liječenje HIV-infekcije
- HCV inhibitori proteaze (npr. telaprevir, boceprevir i kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom ili bez njega, elbasvir/grazoprevir i glecaprevir/pibrentasvir), koji se primjenjuju za liječenje hepatitisa C
- nilotinib i imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ili mitotan (koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka)

- mikofenolatna kiselina, koja se koristi za potiskivanje imunosnog sustava radi sprječavanja odbacivanja presađenog organa
- lijekovi za čir na želucu i vraćanje želučane kiseline (npr. omeprazol, lansoprazol ili cimetidin)
- antiemetici, koji se primjenjuju za liječenje mučnine i povraćanja (npr. metoklopramid)
- cisaprid ili antacid magnezij-aluminijev hidroksid, koji se primjenjuju za liječenje žgaravice.
- kontracepcijske tablete, hormonsko liječenje etinilestradiolom ili hormonsko liječenje danazolom
- lijekovi za liječenje povišenog krvnog tlaka ili srčanih tegoba (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem i verapamil)
- antiaritmici (amiodaron) koji kontroliraju aritmiju (nepravilni otkucaji srca)
- lijekovi koji se zovu „statini”, a primjenjuju se za liječenje povišenog kolesterola i triglicerida
- karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital, koji se primjenjuju za liječenje epilepsije
- metamizol, koji se koristi za liječenje boli i vrućice
- kortikosteroidi prednizolon i metilprednizolon, koji pripadaju klasi kortikosteroida koja se primjenjuje za liječenje upala ili potiskivanje imunološkog sustava (npr. kod odbacivanja presatka)
- nefazodon, koji se primjenjuje za liječenje depresije
- biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) ili ekstrakte biljke *Schisandra sphenanthera*
- kanabidiol (koji se među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Obavijestite svog liječnika ako primete lijekove za liječenje hepatitisa C. Lijek za liječenje hepatitisa C može izmijeniti funkciju Vaše jetre i utjecati na razine takrolimusa u krvi. Razine takrolimusa u krvi mogu se smanjiti ili povećati ovisno o lijekovima koji su propisani za hepatitis C. Vaš će liječnik možda trebati pomno pratiti razine takrolimusa u krvi i napraviti potrebne prilagodbe u dozi lijeka Modigraf nakon što započnete liječenje za hepatitis C.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili morate uzimati ibuprofen (koji se primjenjuje za liječenje vrućice, upale ili boli), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ili aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina), amfotericin B (koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija) ili antivirusne lijekove (koji se primjenjuju za liječenje virusnih infekcija npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Kad se ti lijekovi uzimaju zajedno s Modigrafom mogu pogoršati tegobe s bubrezima ili živčanim sustavom.

Vaš liječnik također mora znati uzimate li za vrijeme liječenja Modigrafom dodatke kalija ili određene diuretike koji se primjenjuju kod liječenja zatajenja srca, povišenog krvnog tlaka i bubrežne bolesti, (npr. amilorid, triamteren ili spironolakton), ili antibiotike trimetoprim ili kotrimoksazol koji mogu povisiti razinu kalija u vašj krvi, nesteroidne protuupalne lijekove (npr. ibuprofen) koji se primjenjuju kod vrućice, upale i bola, antikoagulanse (za razrjeđivanje krvi) ili lijekove za šećernu bolest koji se uzimaju na usta.

Ako morate primiti bilo kakvo cjepivo, molimo prije toga obavijestite svog liječnika.

### **Modigraf s hranom i pićem**

U pravilu biste trebali uzimati Modigraf na prazan želudac ili najmanje 1 sat prije ili 2 do 3 sata nakon obroka. Grejp i sok od grejpa bi trebali izbjegavati dok uzimate Modigraf, budući da može utjecati na razinu lijeka u krvi.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako uzmete Modigraf tijekom trudnoće, on može proći kroz posteljicu do Vašeg djeteta. Potencijalno bi mogao utjecati na zdravlje Vašeg djeteta ili bi mogao negativno utjecati na tijek trudnoće.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, potražite savjet liječnika prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

Modigraf prelazi u majčino mlijeko. Stoga ne smijete dojiti dok uzimate Modigraf.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve ako osjećate omaglicu ili pospanost ili imate zamagljen vid nakon uzimanja Modigrafa. Ti su učinci češći ako također pijete alkohol.

**Modigraf sadrži laktozu i natrij**

Modigraf sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

**3. Kako uzimati Modigraf**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Modigraf bi trebao propisati liječnik stručnjak u području liječenja bolesnika nakon transplantacije i koji ima iskustva u korištenju lijekova koji kontroliraju imunološki sustav organizma (imunosupresivi).

Pazite da svaki put kad podižete lijek na recept dobijete isti lijek s takrolimusom, osim ako se Vaš liječnik specijalist transplantacijske medicine složio s time da se lijek koji uzimate zamijeni drugim lijekom s takrolimusom.

Ovaj lijek treba uzimati dvaput na dan. Ako se izgled lijeka promijenio od normalnih bijelih granula ili ako su se upute za doze promijenile, obratite se čim prije liječniku ili ljekarniku kako biste provjerili uzimate li pravi lijek.

Početnu dozu za sprječavanje odbacivanja presađenog organa odredit će Vaš liječnik tako što će je izračunati prema Vašoj tjelesnoj težini. Početne doze neposredno nakon presađivanja obično će biti u rasponu od 0,075 do 0,30 mg po kg tjelesne težine na dan, ovisno o presađenom organu. Za liječenje odbacivanja organa mogu se koristiti iste doze.

Doza će Vam ovisiti o općem stanju i o drugim imunosupresivnim lijekovima koje uzimate.

**Djeca i adolescenti**

Djeca i adolescenti će primati doze Modigrafa koje su izračunate na isti način kao i odraslima. Općenito, djeca će trebati više doze po kg tjelesne težine kako bi se dostigla ista djelotvorna razina u krvi kao u odraslih.

Nakon početka Vašeg liječenja Modigrafom liječnik će Vam često raditi krvne pretrage kako bi utvrdio ispravnu dozu i povremeno je prilagodio. Liječnik će obično smanjiti dozu Modigrafa nakon što Vam se stanje stabilizira. Liječnik će Vam reći točno koliko vrećica trebate uzeti.

Modigraf ćete morati uzimati svaki dan onoliko dugo koliko Vam je potrebna imunosupresija zbog sprečavanja odbacivanja presađenog organa. Trebate se redovito javljati liječniku.

Modigraf se uzima kroz usta dvaput na dan, obično ujutro i navečer. Uzmite Modigraf na prazan želudac ili 2 do 3 sata nakon obroka. Pričekajte najmanje jedan sat do sljedećeg obroka.

**Kako pripremiti vrećice Modigrafa za uporabu?**

Liječnik će Vas uputiti koliko vrećica trebate otvoriti i koji volumen vode je potreban da se pripremi suspenzija. Za točno mjerenje volumena vode možete uporabiti štrcaljku ili mjernu posudu.

Natočite propisani volumen vode (sobne temperature) u čašu ili šalicu do najviše 50 ml. Stavite šalicu s vodom na stabilnu površinu. Nemojte koristiti šalice ili žlice napravljene od PVC-a (polivinilklorida) za uzimanje Modigrafa zato što se djelatna tvar u Modigrafu može zalijepiti za PVC. Pažljivo otvorite propisani broj vrećica, npr. pomoću škara na točki koju pokazuje strelica. Držite otvorenu vrećicu palcem i kažiprstom iznad šalice tako da otvorena strana vrećice gleda prema dolje. Nježno udarajte po zatvorenom kraju vrećice i istresite sadržaj svake vrećice u čašu ili šalicu s vodom. Nemojte koristiti nikakav pribor niti tekućinu da biste ispraznili vrećicu. Ako slijedite ove upute, dobit ćete pravu količinu granula iz vrećica. Normalno je da nešto granula zaostane u vrećici, vrećica je tako napravljena.

Promiješajte ili kružim pokretima nježno promućkajte dok se granule potpuno ne suspendiraju. Suspenzija se može navući štrcaljkom ili je bolesnik može izravno progutati. Tekućina ima sladak okus. Isperite čašu ili šalicu jedanput istom količinom vode i to popijte. Tekućinu treba popiti odmah nakon pripreme.

#### **Ako uzmete više Modigrafa nego što ste trebali**

Ako ste slučajno uzeli previše Modigrafa, odmah se javite liječniku ili otidite na hitnu službu u najbližu bolnicu.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Modigraf**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu pojedinu dozu.

Ako ste zaboravili uzeti Modigraf, pričekajte dok ne bude vrijeme za sljedeću dozu, a zatim nastavite kao i prije.

#### **Ako prestanete uzimati Modigraf**

Prestanak liječenja Modigrafom može povećati rizik od odbacivanja presađenog organa.

Nemojte prekinuti liječenje osim ako Vam tako nije rekao liječnik.

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

## **4. Moguće nuspojave**

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

Modigraf slabi obrambeni mehanizam (imunološki sustav) Vašeg tijela koji zato više neće biti tako dobar u borbi protiv infekcija. Stoga možete biti skloniji infekcijama dok uzimate Modigraf.

Pojedine infekcije mogu biti ozbiljne ili dovesti do smrti, a mogu uključivati infekcije uzrokovane bakterijama, virusima, gljivicama, parazitima ili neke druge infekcije.

Recite odmah svom liječniku ukoliko primijetite znakove infekcije uključujući:

- vrućicu, kašalj, grlobolju, osjećaj slabosti ili općenito loše osjećanje

- gubitak pamćenja, probleme kod razmišljanja, teško hodanje ili gubitak vida – to se može dogoditi radi vrlo rijetke, ozbiljne infekcije mozga koja može dovesti do smrti (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)

Mogu nastupiti teški učinci, uključujući alergijske reakcije i anafilaktične reakcije (vrlo ozbiljna vrsta alergijske reakcije s nesvjesticom i otežanim disanjem koju treba odmah liječiti). Dobročudni i zloćudni tumori su zabilježeni nakon liječenja Modigrafom.

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

Ozbiljne česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 ljudi):

- probijanje stijenke u probavnom sustavu (gastrointestinalne perforacije): jaka bol u trbuhu s drugim simptomima ili bez njih, kao što su zimica, vrućica, mučnina ili povraćanje
- nedovoljno funkcioniranje Vašeg presađenog organa
- zamagljen vid

Ozbiljne manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 100 ljudi):

- sindrom hemolitičke uremije, stanje sa sljedećim simptomima: smanjenje ili izostanak stvaranja urina (akutno zatajenje bubrega), ekstremni umor, žuta koža ili bjeloočnice (žutica) i neuobičajene modrice ili krvarenje i znakovi infekcije
- .

Ozbiljne rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 1 000 ljudi):

- trombotička trombocitopenična purpura (ili TTP), stanje karakterizirano vrućicom i modricama ispod kože koje mogu izgledati kao crvene točke na koži, sa ili bez neobjašnjivog pretjeranog umora, smetenosti, žute kože ili bjeloočnice (žutica), sa simptomima akutnog zatajenja bubrega (smanjenje ili izostanak stvaranja urina)
- toksična epidermalna nekroliza: erozije i mjehurići kože ili sluznice, crvene otekline po koži koje mogu zahvatiti velike dijelove tijela
- sljepilo

Ozbiljne vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 od 10 000 ljudi):

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

Ozbiljne nuspojave – učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne): produljeni proljev, vrućica i upala grla
- nakon liječenja zabilježene su dobroćudne i zloćudne novotvorine kao rezultat imunosupresije
- prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (značajno sniženje broja crvenih krvnih stanica), hemolitičke anemije (smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog pojačanog raspadanja crvenih krvnih stanica praćeno umorom) i febrilne neutropenije (smanjenje vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije, praćeno vrućicom). Nije poznato koliko se često te nuspojave javljaju. Simptomi mogu izostati ili ovisno o ozbiljnosti stanja, možete osjetiti: umor, ravnodušnost, abnormalno blijedu boju kože, nedostatak zraka, omaglicu, glavobolju, bol u prsnoj koži i hladnoću u rukama i nogama
- slučajevi agranulocitoze (značajno sniženje broja bijelih krvnih stanica praćeno ranicama u ustima, groznica i infekcija/e). Simptomi mogu izostati ili ovisno o ozbiljnosti stanja, možete osjetiti iznenadnu vrućicu, ukočenost ili upaljeno grlo
- alergijske i anafilaktičke reakcije sa sljedećim simptomima: iznenadni osip (koprivnjača), oticanje ruku, nogu, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla (koje može izazvati poteškoće s gutanjem ili disanjem) i možete osjetiti nesvjesticu
- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES): glavobolja, smetenost, promjene raspoloženja, napadaji i poremećaji vida. To mogu biti znakovi poremećaja poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), koji je prijavljen u nekoliko bolesnika liječenih takrolimusom
- optička neuropatija (abnormalnost optičkog živca): problemi s vidom kao što je zamućeni vid, promjene boja, poteškoće s gledanjem detalja ili ograničenje vidnog polja

Nakon primanja lijeka Modigraf mogu se pojaviti i nuspojave koje mogu biti ozbiljne a koje su navedene u nastavku:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povišen šećer u krvi, šećerna bolest, povišen kalij u krvi
- poteškoće sa spavanjem
- drhtanje, glavobolja
- povišen krvni tlak
- poremećeni nalazi testova jetrenih funkcija
- proljev, mučnina
- tegobe s bubrezima

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjen broj krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica), povećan broj bijelih krvnih stanica, promjene u broju crvenih krvnih stanica (vidljivo u krvnim pretragama)
- sniženi magnezij, fosfat, kalij, kalcij ili natrij u krvi, preopterećenje tekućinom, povišena mokraćna kiselina ili lipidi u krvi, smanjen apetit, povećana kiselost krvi, druge promjene elektrolita u krvi (vide se na krvnim pretragama)
- simptomi tjeskobe, smetenost i dezorijentacija, depresija, promjene raspoloženja, noćne more, halucinacije, mentalni poremećaji
- napadaji, poremećaji svijesti, trnci i utrnutost (ponekad bolna) u šakama i stopalima, vrtoglavica, narušena sposobnost pisanja, poremećaji živčanog sustava
- pojačana osjetljivost na svjetlo, poremećaji oka
- zvonjava u uhu
- smanjen protok krvi kroz krvne žile, ubrzan rad srca
- krvarenje, djelomično ili potpuno začepljenje krvnih žila, snižen krvni tlak
- nedostatak zraka, promjene u plućnom tkivu, nakupljanje tekućine oko pluća, upala grla, kašalj, simptomi slični gripi
- upale ili vrijedovi koji uzrokuju bol u trbuhu ili proljev, krvarenje u želudac, upale ili vrijedovi u ustima, nakupljanje tekućine u trbuhu, povraćanje, bol u trbuhu, probavne tegobe, zatvor, vjetrovi, nadutost, mekane stolice, želučane tegobe
- poremećaji žučovoda, žuta boja kože zbog tegoba s jetrom, oštećenje tkiva jetre i upala jetre
- svrbež, osip, gubitak kose, akne, pojačano znojenje
- bol u zglobovima, udovima, leđima i stopalima, mišićni grčevi
- nedostatna funkcija bubrega, smanjeno stvaranje mokraće, narušeno ili bolno mokrenje
- opća slabost, vrućica, nakupljanje tekućine u tijelu, bol i nelagoda, povišen enzim alkalna fosfataza u krvi, povećanje tjelesne težine, osjećaj poremećene tjelesne temperature

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- promjene u zgrušavanju krvi, smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (vidljivo na krvnim pretragama)
- dehidracija
- snižene bjelančevine ili šećer u krvi, povišeni fosfati u krvi
- koma, krvarenje u mozak, moždani udar, paraliza, moždani poremećaj, poremećaj govora i jezika, narušeno pamćenje
- neprozirnost očne leće, narušen sluh
- nepravilan rad srca, preskakanje srca, smanjena radna učinkovitost srca, poremećaj srčanog mišića, povećanje srčanog mišića, pojačano lupanje srca, poremećaj na EKG-u, poremećaj brzine rada srca i pulsa
- krvni ugrušak u venama udova, šok
- poteškoće s disanjem, poremećaji dišnih puteva, astma
- začepljenje crijeva, povišena razina enzima amilaze u krvi, povrat želučanog sadržaja u ždrijelo, usporeno pražnjenje želuca
- upala kože, osjećaj žarenja na suncu
- poremećaji zglobova
- onemogućeno mokrenje, bolne menstruacije i poremećeno menstrualno krvarenje
- zatajenje brojnih organa, bolest slična gripi, pojačana osjetljivost na toplinu i hladnoću, osjećaj pritiska u prsima, nemir ili nenormalno osjećanje, povišen enzim laktat dehidrogenaze u krvi, gubitak na tjelesnoj težini

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- sitna krvarenja u kožu zbog krvnih ugrušaka
- pojačana ukočenost mišića
- gluhoća
- nakupljanje tekućine oko srca
- trenutno nastao nedostatak zraka
- stvaranje ciste u gušterači
- tegobe s protokom krvi kroz jetru
- ozbiljna bolest s mjehurima na koži, u ustima, na očima i spolnim organima, pojačana dlakavost

- žeđ, pad, osjećaj stezanja u prsima, smanjena pokretljivost, čir

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- mišićna slabost
- nenormalan nalaz oslikavanja srca
- zatajenje jetre
- bolno mokrenje s krvi u mokraći
- povećanje masnog tkiva

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- poremećaj vidnog živca (optička neuropatija)

### **Djeca i adolescenti**

Djeca i adolescenti mogu iskusiti iste nuspojave kao i odrasli.

### **Prijavljivanje nuspojava**

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

## **5. Kako čuvati Modigraf**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici nakon „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Suspenzija se mora uzeti odmah nakon pripreme.

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

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Modigraf sadrži**

- Djelatna tvar je takrolimus.  
Jedna vrećica Modigraf 0,2 mg granula sadrži 0,2 mg takrolimusa (u obliku hidrata).  
Jedna vrećica Modigraf 1 mg granula sadrži 1 mg takrolimusa (u obliku hidrata).
- Ostali sastojci su: laktoza hidrat, hipromeloza (E464) i umrežena karmelozanatrij (E468).

### **Kako Modigraf izgleda i sadržaj pakiranja**

Modigraf granule za oralnu suspenziju bijele su granule koje se nalaze u vrećicama. Dostupne su veličine pakiranja od 50 vrećica.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Irska

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

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

**Lietuva**  
Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681

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

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

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

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

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

**Malta**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

**Eesti**  
Biocodex OÜ  
Tel.: +372 6 056 014

**Norge**  
Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Ελλάδα**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: + 371 67 619365

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Uputa je zadnji put revidirana u:**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.