

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Modigraf 0,2 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
Modigraf 1 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Modigraf 0,2 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
0,2 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) tasakonként.

Ismert hatású segédanyagok:
94,7 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formában) tasakonként.

Modigraf 1 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formában) tasakonként.

Ismert hatású segédanyagok:
473 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formában) tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.
Fehér granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtt és gyermek vese-, máj- vagy szív-allograft recipienseknél az átültetett szerv kilökődésének profilaxisa.

Felnőtt és gyermek betegeknél az egyéb immunszuppresszív gyógyszeres kezelésre rezisztens allograft-rejekció kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak az immunszuppresszív terápiában és a transzplantált betegek kezelésében jártas orvos írhatja fel ezt a gyógyszert, és kezdeményezheti a megkezdett immunszuppresszív terápia megváltoztatását. A Modigraf a takrolimusz granulált formulációja, melyet napi kétszer kell adagolni. A Modigraf-kezelés megfelelően képzett és a szükséges eszközökkel rendelkező szakember által végzett gondos monitorozást igényel.

Adagolás

Az alábbiakban ajánlott kezdő adagok csak iránymutatásnak tekinthető. A Modigrafot legtöbbször más immunszuppresszív szerekkel együtt alkalmazzák, a posztoperatív időszak kezdetén. Adagja a választott immunszuppresszív protokolltól függően változhat. A Modigraf adagolásának elsősorban a kilökődés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, melyet minden betegnél egyedileg kell elvégezni, és amit a vérszint monitorozása segít (lásd alább, „Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás”). Ha a kilökődés klinikai jelei nyilvánvalóak, akkor meg kell fontolni az immunszuppresszív protokoll módosítását.

A közvetlen poszt-transzplantációs időszak során a hatóanyaggal szembeni megfelelő expozíció biztosítása érdekében a transzplantációt követő első két hétben a takrolimusz mélyponti szintjeinek gondos és gyakori ellenőrzése ajánlott. Mivel a takrolimusz clearance-e alacsony, ezért a Modigraf adagolási protokolljának

módosítása után a dinamikus egyensúlyi állapot beállása néhány napot is igénybe vehet (lásd alább, „Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás” és 5.2 pont).

Nem szabad Modigrafról retard kapszulára (Advagrafra) átállni, mert nem zárható ki, hogy a két formuláció biohasznosulásának mértéke között klinikailag jelentős eltérés van. Általánosságban elmondható, hogy a takrolimus azonnali és elnyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyszerformulációi közti – gondatlanságból, véletlenül vagy orvosi felügyelet nélkül történő – váltás veszélyes. Ez a takrolimusz szisztémás expozíciójának klinikailag jelentős eltéréseiből fakadóan graftkilökődéshez vagy a mellékhatások, köztük az elégtelen vagy a túlzott immunuszuppresszió gyakoriságának növekedéséhez vezethet. A beteget a takrolimusznak mindig egyfajta gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi adagolási rend szerint. A gyógyszerformuláció vagy az adagolási rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 4.4 és 4.8 pont). A takrolimusz szisztémás expozíciójának állandó szinten tartása érdekében bármilyen alternatív gyógyszerformára történő váltást követően terápiás gyógyszer-szint-monitorozást kell végezni és az adagot módosítani kell.

A vesetranszplantátum kilökődésének profilaxisa

Felnőttek

Az orális Modigraf terápiát napi 0,20-0,30 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni. A gyógyszer adagolását a műtét befejezését követő 24 órán belül el kell kezdeni. Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,05-0,10 mg/ttkg (Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Gyermekek és serdülők

A terápiát napi 0,30 mg/ttkg per os adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni. Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,075 – 0,100 mg/ttkg (Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőtteknél és gyermekeknél

A takrolimusz adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Egyes esetekben lehetséges a párhuzamosan alkalmazott immunuszuppresszív terápia elhagyása, ami takrolimusz alapú kettős kezelést eredményez. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás befolyásolhatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adagolás további módosításait teheti szükségessé.

A máj transzplantátum kilökődésének profilaxisa

Felnőttek

Az orális Modigraf-terápiát napi 0,10-0,20 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni. A gyógyszer adagolását a műtét befejezését követően mintegy 12 óra múlva el kell kezdeni.

Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,01-0,05 mg/ttkg (Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Gyermekek és serdülők

A terápiát napi 0,30 mg/ttkg per os adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni. Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,05 mg/ttkg (Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőtteknél és gyermekeknél

A takrolimusz adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Egyes esetekben a párhuzamosan alkalmazott immunuszuppresszív terápiát el lehet hagyni és a takrolimuszt monoterápiában alkalmazni. A transzplantációt követően a beteg állapotában bekövetkező javulás befolyásolhatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adag további módosításait teheti szükségessé.

A szív transzplantátum kilökődésének profilaxisa

Felnőttek

A Modigraf alkalmazható antitest indukcióval együtt (lehetővé téve a takrolimusz terápia késleltetett megkezdését), illetve klinikailag stabil betegek esetén antitest indukció nélkül.

Az antitest indukciót követően az orális Modigraf terápiát napi 0,075 mg/ttkg adaggal kell kezdeni, amit két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni. A beadást a műtét elvégzése után 5 napon belül kell megkezdeni, amint a beteg klinikai állapota stabilizálódott. Ha a beteg klinikai állapota nem teszi lehetővé az orális alkalmazást, a kezelést intravénásan adott napi 0,01-0,02 mg/ttkg (Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) adaggal kell elkezdni, 24 órás folyamatos infúzió formájában.

Egy alternatív adagolási rendről is jelent meg publikáció, mely szerint a takrolimuszt a transzplantációt követő 12 órán belül, per os adták. Ezt az adagolási módot olyan betegeknek tartották fenn, akiknek nem volt szervműködési zavara (például veseműködési zavar). Ebben az esetben a kezdő orális takrolimusz adag napi 2 – 4 mg volt, melyet mikofenolát-mofetillemel és kortikoszteroidokkal vagy szirolimusszal és kortikoszteroidokkal kombinálva adtak.

Gyermekek és serdülők

A takrolimuszt antitest indukcióval vagy anélkül használták szívátültetések esetében gyermekeknél. Antitest indukció nélküli esetekben, ha a takrolimusz-kezelést intravénásan kezdik, akkor a kívánt 15-25 nanogramm/ml teljes vérben mért koncentráció elérése érdekében a javasolt kezdő adag napi 0,03-0,05 mg/ttkg (Prograf 5 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz) folyamatos 24 órás infúzió formájában. Amint a betegek klinikai állapota megengedi, a kezelést át kell állítani orális formára. Az orális kezelés első adagja napi 0,30 mg/ttkg legyen, amit az intravénás kezelés leállítását követően 8 - 12 órával kell beadni.

Az antitest indukciót követően, ha a Modigraf-terápiát orálisan kezdték, akkor a javasolt napi kezdő adag 0,10-0,30 mg/ttkg, amit két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni.

Dózismódosítás a transzplantációt követő időszakban felnőtteknél és gyermekeknél

A takrolimusz adagját a transzplantációt követő időszakban általában csökkenteni kell. Az átültetést követően a beteg állapotában bekövetkező javulás befolyásolhatja a takrolimusz farmakokinetikáját, és ez az adag további módosításait teheti szükségessé.

A Modigraf és a Prograf takrolimusz gyógyszerformulációi közötti váltás

Egészséges alanyokban az egyszeri dózisú Modigraf-kezelés esetén a takrolimusz szisztémás expozíciója (AUC) hozzávetőlegesen 18%-kal volt nagyobb, mint az egyszeri adagban adott Prograf kapszula esetén. Kritikus állapotú betegeknek a Prograf vagy Advagraf készítményről átmenetileg Modigraf granulátumra történő váltás biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Azoknál a stabil allograft transzplantált betegeknek, akik eddig Modigraf granulátumot kaptak, Prograf kapszulára történő átállítás során a teljes napi dózist 1:1 (mg:mg) arányban kell átszámítani. Ha az azonos dózisok adása nem lehetséges, akkor a Prograf teljes napi adagját fel kell kerekíteni a legközelebbi kiadagolható dózissra, és a nagyobb adagot reggel, a kisebb adagot pedig este kell bevenni.

Ehhez hasonlóan a Prograf kapszuláról Modigraf granulátumra átállított betegek esetében a Modigraf napi összdózisa lehetőleg azonos legyen a Prograf napi összdózisával. Amennyiben ugyanakkora dózis nem adagolható ki, akkor a Modigraf napi összdózisát a 0,2 mg-os és az 1 mg-os tasakok használatával elérhető legközelebbi dózissra lefelé kell kerekíteni.

A Modigraf granulátum napi összdózisát két egyenlő részre osztva kell bevenni. Amennyiben egyenlő dózisok nem adagolhatók ki, akkor a nagyobb adagot reggel, a kisebb adagot pedig este kell bevenni. Modigraf tasakok tartalmának szétosztása tilos.

Például: Ha a Prograf kapszula napi összdózisát reggel 1 mg-os, és este 0,5 mg-os adag formájában vette be a beteg, akkor a Modigraf 1,4 mg-os napi összdózisából reggel 0,8 mg-ot, este 0,6 mg-ot kell bevenni.

A takrolimusz mélyponti szintjeit mérni kell az átállítás előtt, valamint az átállást követő egy héten belül. A hasonló szisztémás expozíció biztosítása érdekében a dózist módosítani kell.

Átállítás ciklosporinról takrolimuszra

Különösen figyelni kell, amikor a betegek ciklosporin-alapú kezelését takrolimusz-alapú kezelésre állítják át (lásd 4.4 és 4.5 pont). A ciklosporin és a takrolimusz kombinációban történő alkalmazása nem javasolt. A takrolimusz terápia csak a ciklosporin vérkoncentrációjának és a beteg klinikai állapotának mérlegelése után kezdhető el. Az adagolást mindaddig el kell halasztani, amíg a ciklosporin emelkedett koncentrációban van jelen a vérben. Gyakorlatban a takrolimusz-alapú terápiát a ciklosporin-kezelés leállítását követően 12-24 órával indítják. Az átállítás után a ciklosporin vérszintjét továbbra is ellenőrizni kell, mivel ez hatással lehet a ciklosporin clearance-ére.

Az allograft rejekció kezelése

A rejekciós epizódok kezelésére a takrolimusz adagok emelését, kiegészítő kortikoszteroid-kezelést, valamint mono-/poliklonális ellenanyagok rövid ciklusú adagolását egyaránt alkalmazzák. Ha toxicitás, mint például súlyos mellékhatások (lásd 4.8 pont) jeleit észlelik, akkor a Modigraf adagjának csökkentésére lehet szükség.

Az allograft rejekció kezelése vese- vagy májtranszplantáció után felnőtteknél és gyermekeknél

Az egyéb immunosuppresszív szerekről a napi kétszeri Modigraf-kezelésre történő átállításkor a kezelést a primer immunosuppresszív terápiára vonatkozóan ajánlott per os kezdő adaggal kell indítani.

Az allograft rejekció kezelése szívtültetés után felnőtteknél és gyermekeknél

Felnőtt betegek Modigraf-kezelésre történő átállítása esetén a kezdő 0,15 mg/ttkg adagot per os, két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni.

Gyermekek takrolimusz-kezelésre történő átállítása esetén a kezdő 0,20-0,30 mg/ttkg adagot per os, két részre osztva (például reggel és este) kell bevenni.

Az allograft rejekció kezelése egyéb allograft transzplantációk után

A tüdő-, pancreas- és béltranszplantált betegek kezelése esetén a dózisa vonatkozó ajánlások a Prograf formulációval végzett korlátozott számú prospektív klinikai vizsgálat adatain alapulnak. A Prografot tüdőtranszplantáción átesett betegeknél per os 0,10-0,15 mg/ttkg/nap, hasnyálmirigy transzplantáción átesett betegeknél per os 0,2 mg/ttkg/nap, béltranszplantáción átesett betegeknél per os 0,3 mg/ttkg/nap kezdő dózisban alkalmazták.

Terápiás gyógyszer szint-monitorozás

Az adagolásnak minden egyes beteg esetén elsősorban a kilöködés és a tolerabilitás klinikai értékelésén kell alapulnia, amit a takrolimusz teljes vér mélyponti szintjének monitorozása segít.

Az adagolás optimális beállításához többféle immunoassay módszer áll rendelkezésre a teljes vér takrolimusz-koncentrációjának meghatározására. A klinikai gyakorlatban kapott egyedi értékek és az irodalomban publikált értékek összehasonlítását körültekintően, és az alkalmazott vizsgálati módszerek ismeretében kell megítélni. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a teljesvér-szinteket immunoassay módszerek segítségével monitorozzák. A takrolimusz mélyponti szintje (C_{12}) és szisztémás expozíciója (AUC_{0-12}) közötti összefüggés hasonló a Modigraf granulátum és a Prograf kapszula esetén.

A takrolimusz mélyponti vérszintjét a transzplantációt követő időszakban monitorozni kell. A takrolimusz mélyponti vérszintjét a Modigraf granulátum bevitelét követő mintegy 12 óra elteltével, közvetlenül a következő adag bevitelét megelőzően kell meghatározni. A mélyponti vérszintet a transzplantációt követő első két hétben gyakran, majd a fenntartó kezelés során rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A mélyponti vérszintet a korai poszttranszplantációs időszakban legalább hetente kétszer, majd a fenntartó kezelés során rendszeres időközönként monitorozni kell. A takrolimusz mélyponti vérszintjét a toxicitás vagy az akut kilöködés klinikai jeleinek észlelésekor, Modigraf granulátumról Prograf kapszulára történő átállítás, dózismódosítás, az immunosuppresszív kezelési séma megváltoztatása, illetve olyan anyagok egyidejű alkalmazása után is szorosan monitorozni kell, amelyek megváltoztathatják a takrolimusz teljesvér-szintjét (lásd 4.5 pont). A vérszint-monitorozás gyakoriságának a klinikai igényeken kell alapulnia. Mivel a takrolimusz egy alacsony clearance-ű hatóanyag, ezért a Modigraf adagolási sémájának módosítása után a kívánt dinamikus egyensúlyi állapot beállása néhány napot is igénybe vehet (lásd 5.2 pont).

Klinikai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a betegek többsége sikerrel kezelhető, ha a takrolimusz mélyponti vérszintje 20 nanogramm/ml alatt tartható. A teljesvér-szint értékelésekor figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát. A klinikai gyakorlatban a mélyponti vérszintek a korai poszt-transzplantációs szakaszban általában 5-20 nanogramm/ml között voltak a máj-, és 10-20 nanogramm/ml között a vese- és a szívtranszplantált betegek esetén. Az ezt követő fenntartó kezelés alatt a vérszintek rendszerint 5-15 nanogramm/ml-es tartományban voltak a máj-, vese- és szívtranszplantált betegekénél.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél a mélyponti szinteknek a javasolt céltartományban történő tartása érdekében dóziscsökkentés válhat szükségessé.

Vesekárosodás

Mivel a takrolimusz farmakokinetikáját a veseműködés nem befolyásolja (lásd 5.2 pont), dózismódosításra nincs szükség. A takrolimusz nephrotoxicus potenciálja miatt azonban mégis szükséges a vesefunkció gondos monitorozása (a szérum kreatinin koncentrációjának rendszeres mérése, a kreatinin-clearance kiszámítása és az ürített vizelet mennyiségének ellenőrzése).

Rassz

A fehér betegekhez viszonyítva a fekete bőrű betegeknek hasonló mélyponti szintek eléréséhez nagyobb takrolimusz adagra lehet szükségük.

Nem

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a férfi és nő betegek különböző dózisokat igényelnek a hasonló mélyponti szintek eléréséhez.

Időskorú betegek

Jelenleg nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy időskorú betegekénél az adagolást módosítani kellene.

Gyermekek és serdülők

Gyermekekénél az azonos vérszintek eléréséhez általában a felnőttek számára adott dózis 1½-2-szerese szükséges.

Az alkalmazás módja

A takrolimusz-kezelés általában per os adagolással kezdődik. Szükség esetén a takrolimusz-kezelést a vízben szuszpendált Modigraf granulátum nasogastrialis tubuson keresztül történő adagolásával is el lehet kezdeni.

A Modigraf napi dózisát per os, két részre osztva javasolt bevenni (például reggel és este).

A Modigraf granulátumot a maximális felszívódás biztosítása érdekében rendszerint éhgyomorral, vagy legalább 1 órával étkezés előtt, illetve azt követően 2-3 órával kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A szükséges adagot a beteg testtömege alapján kell kiszámítani, a lehető legkevesebb tasak felhasználásával. A szuszpenziót egy csészében kell elkészíteni a takrolimusz-adag minden milligrammjára 2 ml (szobahőmérsékletű) vizet (a testtömegtől függően, de legfeljebb 50 ml-t) számítva. Ne használjon polivinilklorid (PVC)-tartalmú eszközöket (lásd 6.2 pont). A granulátumot bele kell szórni a vízbe, és el kell keverni. A tasak kiürítéséhez nem szabad folyadékot vagy más eszközt használni. A szuszpenziót fel lehet szívni fecskendővel, vagy közvetlenül is lenyelheti a beteg. Ezt követően a csészét még egyszer ki kell öblíteni azonos mennyiségű vízzel, és a betegnek azt is meg kell innia. A szuszpenziót az elkészítést követően azonnal be kell venni.

4.3 Ellenjavallatok

A takrolimusszal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Egyéb makrolid vegyületekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kritikus állapotú betegek esetében a Prograf vagy Advagraf készítményről átmenetileg Modigraf granulátumra történő váltás biztonságosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

A Modigrafról Advagrafra történő átállítás kerülendő, mert nem zárható ki, hogy a két formuláció biohasznosulásának mértéke között klinikailag jelentős eltérés van. Gyógyszerelési hibákat, például a takrolimusz azonnali vagy nyújtott hatóanyag-felszabadulású gyógyszerformulációinak – gondatlanságból, véletlenül vagy orvosi felügyelet nélkül történő – helyettesítéséből adódó hibákat figyeltek meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz, például graftkilökődéshez vagy olyan más mellékhatások kialakulásához vezetett, amelyek a túl alacsony vagy a túl magas takrolimusz-expozíció következményei egyaránt lehetnek. A betegeket a takrolimusznak mindig egyféle gyógyszerformulációjával kell kezelni, a megfelelő napi adagolási rend szerint, és a gyógyszerformuláció váltása vagy az adagolási rend megváltoztatása csak a transzplantációban jártas szakorvos felügyelete alatt végezhető (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A transzplantáció utáni időszak kezdetén szükséges a vérnyomás, az EKG-eredmények, a neurológiai és szemészeti státusz, az éhgyomri vércukorszint, az elektrolitszintek (különösen a kálium), a máj- és vesefunkció, a hematológiai paraméterek, a véralvadási értékek és a plazmafehérjék szintjének rutinszerű monitorozása. Klinikailag jelentős mértékű eltérések esetén megfontolandó az immunszuppresszív szer adagolási rendjének módosítása.

Anyagok, amelyekkel kölcsönhatás léphet fel

CYP3A4-inhibitorokat és -induktorokat – a súlyos mellékhatásokat, például kilökődést vagy toxicitást okozó potenciális gyógyszerkölcsönhatások miatt a CYP3A4-inhibitorokat és -induktorokat kizárólag transzplantációban jártas szakorvossal folytatott konzultációt követően szabad együttesen alkalmazni a takrolimusszal (lásd 4.5 pont).

CYP3A4-inhibitorok

A CYP3A4-inhibitorok együttes alkalmazása megnövelheti a takrolimusz vérszintjét, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet, többek között nephrotoxicitáshoz, neurotoxicitáshoz és QT-megnyúláshoz. Javasolt elkerülni az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ritonavir, kobicisztát, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin vagy jozamicin) és a takrolimusz együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisának esetleges módosítása érdekében, az egyenletes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A beteg veseműködését, EKG-ját (a QT-intervallumot is beleértve), valamint klinikai állapotát szintén szorosan monitorozni kell.

A dózis módosításáról a betegek egyéni állapota alapján kell dönteni. Már a kezelés megkezdésekor is azonnali dóziscsökkentésre lehet szükség. (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-inhibitorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint alá csökkenhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

CYP3A4-induktorok

A CYP3A4-induktorokkal való együttes alkalmazás csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, amelynek hatására potenciálisan megnövekedhet az átültetett szerv kilökődésének a kockázata. Javasolt elkerülni a takrolimusz erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin) való együttes alkalmazását. Amennyiben az együttes alkalmazás mégis elkerülhetetlen, a takrolimusz vérszintjét az első néhány naptól kezdve rendszeresen monitorozni kell egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, a takrolimusz dózisának esetleges módosítása érdekében, az egyenletes takrolimusz-expozíció fenntartásához. A graftfunkciót szintén szorosan monitorozni kell (lásd 4.5 pont).

Ehhez hasonlóan a CYP3A4-induktorok leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusára, amelynek hatására a takrolimusz vérszintje a terápiás szint fölé emelkedhet, ezért ilyen esetekben a transzplantációban jártas szakorvosnak szorosan monitoroznia és felügyelnie kell a beteget.

P-glikoprotein

Körültekintéssel kell eljárni a takrolimusz és P-glikoprotein-gátló gyógyszerek együttadásakor, mivel megemelkedhet a takrolimusz vérszintje. Szorosan monitorozni kell a takrolimusz vérszintjét a teljes vérben és a beteg klinikai állapotát. Szükség lehet a takrolimusz dózisának módosítására (lásd 4.5 pont).

Gyógynövénykészítmények

Az interakció kockázata miatt közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó vagy egyéb gyógynövény-készítmények alkalmazását kerülni kell a Modigraf szedése során, mert ez vagy a takrolimusz vérkoncentrációjának csökkenéséhez és a takrolimusz klinikai hatásának csökkenéséhez, vagy megnövekedett takrolimusz-vérkoncentrációhoz és a takrolimusz-toxicitás kockázatához vezet (lásd 4.5 pont).

Egyéb kölcsönhatások

A ciklosporin és a takrolimusz együttes alkalmazása kerülendő, és különös figyelemmel kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, aki előzőleg ciklosporint kapott (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Fokozott káliumbevitelt, illetve kálium-spóroló diuretikumok alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A takrolimusznak és ismert neurotoxikus hatású gyógyszereknek bizonyos kombinációi fokozhatják ezen hatások kialakulásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

Az immunszuppresszív kezelés befolyásolhatja a védőoltásokra adott reakciót, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé lesznek hatékonyak. Kerülni kell az élő attenuált vakcinák alkalmazását.

Nephrotoxicitás

A takrolimusz alkalmazása transzplantált betegeknél a vesefunkció károsodását okozhatja. Beavatkozás nélkül a kialakult akut vesekárosodás krónikus vesekárosodáshoz vezethet. A károsodott vesefunkciójú betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani, mivel szükség lehet a takrolimusz dózisának csökkentésére. A nephrotoxicitás kockázata fokozódhat abban az esetben, ha a takrolimuszt olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amelyeket korábban összefüggésbe hoztak nephrotoxicitással (lásd 4.5 pont). Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatásuk van. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a takrolimusz mélyponti vérszintjét és a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, nephrotoxicitás felmerülése esetén pedig megfontolandó a dóziscsökkentés.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Takrolimusszal kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációról számoltak be. Mivel a gastrointestinalis perforáció orvosi szempontból jelentős esemény, amely életet veszélyeztető vagy súlyos állapothoz vezethet, a gyanús panaszok vagy tünetek jelentkezésekor azonnal mérlegelni kell a megfelelő kezelések alkalmazását.

Mivel a takrolimusz vérszintje jelentősen módosulhat hasmenéses epizódok során, ezért hasmenés fennállása esetén a takrolimusz-koncentráció soron kívüli ellenőrzése javasolt.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritkán cardiomyopathiáként jelentett ventricularis vagy septum hypertrophiát figyeltek meg. A legtöbb eset reverzibilis volt, és olyankor fordult elő, amikor a takrolimusz mélyponti vérszintje nagymértékben meghaladta az ajánlott maximális szintet. Megfigyelték, hogy ezen klinikai állapotok kockázatát egyéb tényezők is növelik, például a már fennálló szívbetegség, kortikoszteroidok alkalmazása, magas vérnyomás, vese- vagy májműködési zavar, fertőzések, folyadéktúlterhelés és ödéma. Ennek megfelelően a fokozott kockázatnak kitett betegeket, különösen a kisgyermeket és a jelentős immunszuppresszióban részesülő betegeket az átültetés előtt és után (például először az átültetést követő 3., majd a 9-12. hónapban) echokardiográfiával és EKG-val ellenőrizni kell. Kóros eltérések esetén a Modigraf dózisát csökkenteni kell, vagy meg kell fontolni más immunszuppresszív kezelésre történő áttérést. A takrolimusz megnyújthatja a QT-intervallumot, *Torsades de Pointes* típusú ritmuszavar kialakulását okozhatja. Óvatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél fennáll a QT-szakasz megnyúlásának kockázata, ideértve azokat a betegeket, akiknek ez egyéni vagy családi anamnézisében QT-megnyúlás, pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia

és elektrolitzavarok szerepelnek. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknél veleszületett hosszú QT-szindrómát vagy szerzett QT-szakasz megnyúlást diagnosztizáltak, illetve fennáll ezek gyanúja, valamint olyan betegek esetében, akiknél egyidejűleg olyan gyógyszereket alkalmaznak, amelyekről ismeretes, hogy megnyújtják a QTc-intervallumot, elektrolitzavarokat okoznak vagy fokozzák a takrolimusz-expozíciót (lásd 4.5 pont).

Lymphoproliferatív betegségek és malignitások

Takrolimusszal kezelt betegeknél Epstein–Barr vírus (EBV)-fertőzéshez társuló lymphoproliferatív betegség kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont). Immunszuppresszív szerekkel történő kombináció, mint például az antilymphocita antitestek (például baziliximab, daklizumab) egyidejű alkalmazása fokozza az EBV-fertőzéshez társuló lymphoproliferatív betegségek kialakulásának kockázatát. EBV-virális kapszid antigén (VCA)-negatív betegek esetében lymphoproliferatív betegség kialakulásának fokozott kockázatáról számoltak be. Ezért ebben a betegcsoportban a Modigraf-kezelés megkezdése előtt EBV-VCA szerológiai vizsgálat szükséges. A kezelés ideje alatt EBV-PCR segítségével történő gondos monitorozás javasolt. A PCR vizsgálattal EBV-re kapott pozitívítás hónapokig fennmaradhat, és önmagában nem jelzi lymphoproliferatív betegség vagy lymphoma kialakulását.

Ugyanúgy, mint más hatékony immunszuppresszív vegyületek esetében, a szekunder karcinómák kialakulásának kockázata ismeretlen (lásd 4.8 pont).

Más immunszuppresszív szerekhez hasonlóan, a rosszindulatú bőrelváltozások kockázata miatt a napfény- és UV-fény expozíciót megfelelő védelmet nyújtó ruházat viselésével és magas fényvédő faktorú krém használatával csökkenteni kell.

Fertőző betegségek, az oportunisták fertőzéseket is beleértve

Az immunszuppresszánsokkal (köztük Modigriffal) kezelt betegeknél nagyobb a fertőzések – beleértve az oportunisták (bakteriális, gomba-, vírus-, illetve protozoon) fertőzéseket – kockázata, például citomegalovírus- (CMV) fertőzés, BK vírus fertőzéshez társuló nephropathia és JC vírus fertőzéshez társuló progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kockázata. A betegek fokozottan ki vannak téve a vírusos hepatitis-fertőzések (például hepatitis B-és C-reaktiváció vagy de novo fertőzés, illetve az akár krónikussá váló hepatitis E) kockázatának is. E fertőzések előfordulása gyakran a magas immunszuppresszív összterheléssel áll kapcsolatban, és súlyos, illetve halálos állapotok kialakulásához vezethet beleértve a grafitkilökődést, amire az orvosnak gondolnia kell a romló máj- vagy vesefunkciójú vagy neurológiai tüneteket mutató, immunszupprimált betegek állapotának differenciáldiagnózisa során. A megelőzést és a kezelést a megfelelő klinikai irányelvekkel összhangban kell végezni.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Takrolimusszal kezelt betegek esetében posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) kialakulásáról számoltak be. Amennyiben takrolimusszal kezelt betegnél a PRES tünetei jelentkeznek, például fejfájás, megváltozott mentális állapot, görcsrohamok és látászavarok, akkor radiológiai (például MR) vizsgálatot kell végezni. PRES diagnózisa esetén a vérnyomás és görcsrohamok megfelelő karbantartása, és a szisztémásan adott takrolimusz azonnali leállítása javasolt. Megfelelő kezelés után a legtöbb beteg teljesen felépül.

Szembetegségek és tünetek

A takrolimusszal kezelt betegeknél szembetegségeket jelentettek, amelyek olykor látásvesztésig progrediáltak. Néhány esetben alternatív immunszuppresszióra történő váltáskor ennek megszűnéséről számoltak be. A betegeknél javasolni kell, hogy jelezzék a látásélességben, színlátásban bekövetkező változásokat, a homályos látást vagy a látótérkiesést, és ilyen esetekben szemészhez történő beutalás és azonnali kivizsgálás javasolt.

Tiszta vörösvértest aplasia

Takrolimusszal kezelt betegeknél tiszta vörösvértest aplasia eseteket jelentettek (pure red cell aplasia, PRCA). Minden beteg beszámolt PRCA rizikófaktorokról, mint például parvovírus B19 fertőzés, PRCA-val járó alapbetegség vagy egyidejű gyógyszeres kezelés.

Speciális betegcsoportok

Korlátozott a tapasztalat a nem kaukázusi rasszba tartozó és a (például retranszplantáció, panel reaktív antitestek [PRA] jelenléte miatt) fokozott immunológiai kockázatnak kitett betegek esetén.

Súlyos májkárosodás esetén az adag csökkentése szükséges lehet (lásd 4.2 pont).

Segédanyagok

Mivel a Modigraf granulátum laktózt tartalmaz, ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Metabolikus kölcsönhatások

A szisztémásan hasznosuló takrolimusz a hepatikus CYP3A4 metabolizálja. Van bizonyíték a CYP3A4 által a bélfalban zajló gastrointestinalis metabolizmusra is. Olyan gyógyszerek vagy gyógynövénykészítmények egyidejű használata, melyekről ismert, hogy gátolják vagy indukálják a CYP3A4-et, befolyásolhatja a takrolimusz metabolizmusát, és ezzel növelheti vagy csökkentheti a takrolimusz vérszintjét. Ehhez hasonlóan az ilyen termékek vagy gyógynövénykészítmények leállítása szintén hatással lehet a takrolimusz metabolizmusának sebességére, ezáltal pedig a takrolimusz vérszintjére.

A farmakokinetikai vizsgálatok arra az eredményre jutottak, hogy a CYP3A4-inhibitorokkal együtt alkalmazott takrolimusz vérszintjének növekedését főként a takrolimusz gastrointestinalis metabolizmusának gátlása miatt megnövekedett orális biohasznosulása okozza. A hepatikus clearance-re gyakorolt hatása kevésbé hangsúlyos.

A takrolimusz vérszintjét a grafftunkciót, a QT-megnyúlást (EKG-val), a vesefunkciót és más mellékhatásokat, ideértve például a neurotoxicitást, különösen ajánlatos szorosan ellenőrizni egy transzplantációban jártas szakorvos felügyelete mellett, ha egyidejűleg olyan hatóanyagok kerülnek alkalmazásra, amelyek képesek megváltoztatni a CYP3A4 metabolizmusát. A hasonló takrolimuszexpozíció fenntartásához szükséges lehet a takrolimusz dózisének módosítása, vagy a takrolimusz adásának megszakítása (lásd 4.2 és 4.4 pont). A betegeket abban az esetben is szorosan monitorozni kell, amikor a takrolimusz több olyan gyógyszerrel alkalmazódik együtt, amelyek hatással vannak a CYP3A4-re, emiatt pedig növelhetik vagy csökkenthetik a takrolimusz-expozíciót.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítményeket az alábbi táblázatban soroljuk fel. A példaként felsorolt gyógyszerek közötti kölcsönhatások listája nem teljes körű, ezért a takrolimusszal együttesen alkalmazott minden gyógyszernél el kell olvasni az alkalmazási előírást, és meg kell ismerni a metabolikus és az interakciós útvonalakat, a potenciális kockázatokat és az együttes alkalmazás során szükséges speciális eljárásokat.

A takrolimuszra hatást kifejtő készítmények

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Grépfrút vagy grépfrútlé	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) [lásd 4.4 pont].	Kerülje a grépfrút, illetve a grépfrútlé fogyasztását
Ciklosporin	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben. Emellett szinergista/additív nephrotoxikus hatás is felléphet.	A ciklosporin és a takrolimusz párhuzamos alkalmazása kerülendő [lásd 4.4 pont].

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
Köztudottan nephrotoxicus vagy neurotoxicus hatású gyógyszerek: aminoglikozidok, girázinhibitorok, vankomicin, szulfametoxazol + trimetoprim, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofén, cidofovir, foszkarnet	Növelheti a takrolimusz nephrotoxicus vagy neurotoxicus hatásait.	Kerülni kell a takrolimusz és az egyéb olyan gyógyszerek együttes alkalmazását, amelyekről köztudott, hogy nephrotoxicus hatást váltanak ki. Amennyiben az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a vesefunkciót szorosan monitorozni kell, szükség esetén pedig megfontolandó a takrolimusz dózisének csökkentése.
Erős CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, jozamicin), HIV-proteáz-gátlók (pl. ritonavir, nelfinavir, szakinavir), HCV-proteáz-gátlók (pl. telaprevir, boceprevir és az ombitaszvir és a paritaprevir ritonavirral alkalmazott kombinációja daszabuvirral vagy a nélkül történő alkalmazás esetén), nefazodon, a farmakokinetikai hatásfokozó kobicisztát és a kinázinhibitor idelalisib és ceritinib. Erőteljes kölcsönhatásokat figyeltek meg továbbá az eritromicin makrolid antibiotikummal.	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. nephrotoxicitás, neurotoxicitás, QT-megnyúlás), amely szoros monitorozást igényel [lásd 4.4 pont] Az együttes alkalmazás 1–3. napjában a takrolimusz gyors és éles emelkedésére kerülhet sor a takrolimusz dózisének azonnali csökkentése ellenére. A takrolimusz teljes expozíciója több mint 5-szörösére növekedhet. Ritonavirral való együttes alkalmazás esetén a takrolimusz expozíciója akár több mint 50-szeresére is növekedhet. Szinte minden beteg esetén szükség van a takrolimusz dózisének a csökkentésére, esetenként pedig a takrolimusz alkalmazásának ideiglenes megszakítására is szükség lehet. Az együttes alkalmazás befejezését követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt hatás több napig megmaradhat.	Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben az erős CYP3A4-inhibitorral való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazásának az első napján fontolja meg a takrolimusz aznapi dózisének az elhagyását. A takrolimusz dózisének, illetve az alkalmazás gyakoriságának a módosításáról minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd (az első néhány naptól kezdve) folyamatosan monitorozni kell, a CYP3A4-inhibitor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-inhibitor alkalmazásának a befejezése után a takrolimusz megfelelő dózisének és alkalmazási gyakoriságát a takrolimusz vérbeli koncentrációja alapján kell meghatározni. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
Közepes–gyenge CYP3A4-inhibitorok: gombaellenes szerek (pl. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), a makrolid antibiotikumok (pl.	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) [lásd	Az együttes alkalmazás első néhány napjától kezdve rendszeresen monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben . Szükség esetén csökkentse a

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsönhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
azitromicin), kalciumcsatorna-blokkolók (pl. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilösztradiol, lanzoprazol, omeprazol, a hepatitis C-vírus elleni antivirális gyógyszerek: elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentaszvir, a CMV elleni letermovir, és a tirozin-kináz-inhibitorok: nilotinib, krizotinib, imatinib, valamint a <i>Schisandra sphenanthera</i> kivonatát tartalmazó (kínai) gyógynövénykészítmények.	4.4 pont]. A takrolimusz szintjének gyors emelkedése következhet be.	takrolimusz dózisait [lásd 4.2 pont]. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
<i>In vitro</i> vizsgálatban a következő anyagok bizonyultak a takrolimuszmetabolizmus potenciális inhibitorainak: bromokriptin, kortizon, dapszon, ergotamin, gesztodén, lidokain, mefenitoin, midazolám, nilvadipin, noretiszteron, kinidin, tamoxifen	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellékhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás) [lásd 4.4 pont].	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisait [lásd 4.2 pont]. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
Erős CYP3A4-induktorok: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotán vagy közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilökődés kockázatát [lásd 4.4 pont]. Az együttes alkalmazást követően a takrolimusz vérkoncentrációjára gyakorolt maximális hatás 1–2 héten belül alakul ki. A hatás a kezelés befejezését követően 1–2 hétig maradhat meg.	Javasolt elkerülni az együttes alkalmazást. Amennyiben elkerülhetetlen, a takrolimusz dózisének a növelésére lehet szükség. A takrolimusz dózismódosításairól minden beteg esetén egyénileg kell dönteni a takrolimusz mélyponti koncentrációja alapján, melyet már az alkalmazás elején fel kell mérni, majd rendszeresen (az első néhány naptól kezdve) monitorozni kell, a CYP3A4-induktor alkalmazásának befejezése idején és azt követően pedig ismét el kell végezni a kiértékelését. A CYP3A4-induktor alkalmazásának a befejezése után szükség lehet a takrolimusz dózisének fokozatos módosítására. A graftfunkció szorosan monitorozandó.
Közepes CYP3A4-induktorok:	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsonhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
metamizol, fenobarbitál, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; gyenge CYP3A4-induktorok: flukloxacillin	teljes vérben, illetve növelheti a kilöködés kockázatát [lásd 4.4 pont].	teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A grafftfunkció szorosan monitorozandó.
Kannabidiol (P-gp-inhibitor)	A takrolimusz és a kannabidiol együttes alkalmazása során a takrolimusz vérszintjének emelkedéséről számoltak be. Ez az intestinalis P-glikoprotein gátlásának tulajdonítható, ami a takrolimusz biohasznosulásának fokozódásához vezet.	A takrolimuszt és a kannabidiolt körültekintéssel kell együtt alkalmazni, szorosan monitorozva a mellékhatásokat. Monitorozza a takrolimusz teljes vérben mért mélyponti koncentrációját, és szükség esetén módosítsa a takrolimusz dózisát (lásd 4.2 és 4.4 pont).
A plazmafehérjék iránt ismert nagy affinitással rendelkező hatóanyagok, például: nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, szájon át szedhető véralvadásgátlók, szájon át szedhető antidiabetikumok	A takrolimusz rendkívüli mértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az olyan anyagok esetén, amelyek köztudottan jól kötődnek a plazmafehérjékhez, a potenciális kölcsönhatásokat is szem előtt kell tartani.	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont].
Prokinetikus szerek: metoklopramid, cimetidin és magnézium-alumínium-hidroxid	Növelheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a súlyos mellélhatások kockázatát (pl. neurotoxicitás, QT-megnyúlás).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig csökkentse a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A vesefunkció, az EKG (az esetleges QT-megnyúlás észlelése érdekében) és az egyéb mellékhatások szorosan monitorozandók.
A kortikoszteroidok fenntartó dózisa	Csökkentheti a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, illetve növelheti a kilöködés kockázatát [lásd 4.4 pont].	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig növelje a takrolimusz dózisát [lásd 4.2 pont]. A grafftfunkció szorosan monitorozandó.
Nagy dózisú prednizolon vagy metilprednizolon	Az akut kilöködésre való alkalmazása esetén hatással lehet a takrolimusz vérszintjére (növeli vagy csökkenti).	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz dózisát.
Közvetlen hatású vírusellenes szerrel (DAA) végzett kezelés	A hepatitis vírus clearance-szel összefüggő DAA-kezelés során a májfunkció megváltozása hatással lehet a	Monitorozza a takrolimusz mélyponti koncentrációját a teljes vérben, szükség esetén pedig módosítsa a takrolimusz

Gyógyszer/hatóanyag kategóriája vagy neve	Gyógyszerkölcsonhatás hatása	Az együttes alkalmazásra vonatkozó javaslatok
	takrolimusz farmakokinetikai tulajdonságaira. A takrolimusz vérszintje csökkenhet. Egyes DAA-készítmények CYP3A4-inhibíciós potenciálja megszüntetheti ezt a hatást vagy a takrolimusz vérszintjének a növekedéséhez is vezethet.	dózisát, ezzel biztosítva a folyamatos hatékonyságot és biztonságosságot.

Kerülni kell a jelentős káliumbevitelt vagy a káliummegtakarító diuretikumok (pl. amilorid, triamteren vagy spironolakton) alkalmazását, mivel a takrolimusz-kezelés összefüggésbe hozható hyperkalaemia kialakulásával, vagy fokozhatja a már fennálló hyperkalaemiát (lásd 4.4 pont). Körültekintéssel kell eljárni, ha a takrolimuszt más, a szérumban káliumszintjét növelő szerekkel, például trimetoprimmal és kotrimoxazzal (trimetoprim/szulfametoxazol) adják együtt, mivel a trimetoprímról ismert, hogy káliummegtakarító diuretikumként hat, mint az amilorid. A szérumban kálium-szint szoros monitorozása javasolt.

A takrolimusz hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A takrolimusz ismert CYP3A4-inhibitor; ezért a takrolimusz olyan gyógyszerekkel való együttes alkalmazása, amelyekről ismert, hogy azokat a CYP3A4 metabolizálja, befolyásolhatja ezen gyógyszerek metabolizmusát. Takrolimusz egyidejű alkalmazásakor a ciklosporin felezési ideje megnő. Emellett szinergista/additív nephrotoxicus hatás is felléphet. Ezért a ciklosporin és a takrolimusz kombinált alkalmazása nem ajánlott, és óvatosan kell eljárni, ha olyan beteg kap takrolimuszt, akit előzőleg ciklosporinnal kezeltek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kimutatták, hogy a takrolimusz emeli a fenitoin vérszintjét.

Mivel a takrolimusz csökkentheti a szteroid-alapú fogamzásgátlók clearance-ét, ami megnövekedett hormonexpozícióhoz vezet, ezért különös gonddal kell eljárni a fogamzásgátló módszer megválasztásakor. Takrolimusz és sztatinok közötti interakciókról korlátozott ismeret áll rendelkezésre. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a sztatinok farmakokinetikája a takrolimusszal való együttes alkalmazáskor nagyrészt változatlan.

Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a takrolimusz potenciálisan csökkenti a pentobarbitál és fenazon clearance-ét, és megnöveli a felezési idejét.

Mikofenolsav. Kombinációs terápiában ciklosporinról – ami befolyásolja a mikofenolsav enterohepaticus körforgását – takrolimuszra történő váltás során, ami nem rendelkezik ilyen hatással, elővigyázatosság szükséges, mivel a mikofenolsav-expozíció változhat. Azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolják a mikofenolsav enterohepaticus körforgását, potenciálisan csökkentik a mikofenolsav plazmaszintjét és hatásosságát. A mikofenolsav terápiás szintjének ellenőrzése indokolt lehet ciklosporinról takrolimuszra, vagy fordítva történő váltáskor.

Az immunszuppresszánsok befolyásolhatják a védőoltásokra adott választ, és előfordulhat, hogy a takrolimusz-kezelés alatt adott vakcinák kevésbé hatékonyak. Kerülni kell az élő, attenuált vakcinák alkalmazását (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Humán adatok azt mutatják, hogy a takrolimusz átjut a placentán. A transzplantált betegekre vonatkozó, viszonylag alacsony számú adat alapján nem bizonyított, hogy más immunszuppresszív gyógyszerekhez képest a takrolimusz-kezelés során a terhesség lefolyására és kimenetelére nézve fokozott lenne a mellékhatások kockázata. Ugyanakkor spontán abortusz eseteit jelentették. A mai napig nincs egyéb releváns epidemiológiai adat. Ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az ismert előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot, akkor terhes nők esetén megfontolható a takrolimusz kezelés. *In utero* expozíció esetén a takrolimusz potenciális (különösen a vesére gyakorolt) mellékhatásai miatt az újszülött

monitorozása javasolt. Fennáll a koraszülés (<37 hét) (123 szülésből 66 esetben fordult elő, azaz 53,7%-ban, azonban az adatok azt mutatták, hogy az újszülöttek többségének – a gesztációs korukhoz képest – normális szüléti súlyuk volt), valamint az újszülöttben kialakuló hyperkalaemia kockázata (111 újszülött közül 8-nál fordult elő, azaz 7,2%-ban), ami azonban magától rendeződik.

Patkányokban és nyulakban a takrolimusz embrio-foetalis toxicitást az anyára toxikus dózisban okoz (lásd 5.3 pont). A takrolimusz károsította a hím patkányok fertilitását (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A humán adatok igazolják, hogy a takrolimusz kiválasztódik az anyatejbe. Mivel az újszülöttre gyakorolt káros hatása nem zárható ki, a takrolimusz-kezelésben részesülő nők nem szoptathatnak.

Termékenység

A takrolimusznak a férfi termékenységre gyakorolt negatív hatását figyelték meg patkányokon, ami a hímivarsejtek csökkent számában és motilitásában mutatkozott meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A takrolimusz látási és neurológiai zavarokat okozhat. Ez a hatás fokozódhat, ha a takrolimuszt alkohollal együtt alkalmazzák.

A takrolimusz (Modigraf) gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Biztonságossági profil összefoglalása

Az alapbetegség és az egyszerre alkalmazott többféle gyógyszerkészítmény miatt gyakran nehéz megítélni az immunosuppresszív szerek mellékhatás-profilját.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek több mint 10%-ánál fordulnak elő) a tremor, a vesekárosodás, a hyperglykaemiás állapotok, a diabetes mellitus, a hyperkalaemia, a fertőzések, a hypertonia és az insomniá.

Mellékhatások felsorolása

A mellékhatások előfordulásának gyakoriságát a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Amint az más, potens immunosuppresszív szerek esetében ismert, a takrolimuszt szedő betegeknél gyakran megnő a (vírusos, bakteriális, gombás, protozoon) fertőzések veszélye. A már meglévő fertőzések lefolyása súlyosbodhat. Mind általános, mind helyi fertőzések előfordulhatnak.

CMV-fertőzés, BK-vírus-fertőzéshez társuló nephropathia, valamint JC-vírus-fertőzéshez társuló progresszív, multifokális leukoencephalopathia (PML) esetét jelentették immunosuppresszánsokkal (köztük Modigráffal) kezelt betegeknél.

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Az immunosuppresszív kezelés alatt álló betegeknél megnő a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata. A takrolimusz-kezeléssel kapcsolatban leírtak jóindulatú daganatokat, valamint rosszindulatú daganatokat, köztük EBV-fertőzéshez társuló lymphoproliferatív kórképeket és malignus bőrelváltozásokat is.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

gyakori: anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, kóros vörösvértest paraméterek, leukocytosis

nem gyakori:	koagulopathiák, pancytopenia, neutropenia, kóros koagulációs és vérzékenységi paraméterek
ritka:	thomboticus thrombocytopeniás purpura, hypoprothrombinaemia, thromboticus microangiopathia
nem ismert:	tiszta vörösvértest aplasia, agranulocytosis, haemolyticus anaemia, lázas neutropenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A takrolimusszal kezelt betegek körében allergiás és anafilaktoid reakciókat figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Endokrin betegségek és tünetek

ritka:	hirsutizmus
--------	-------------

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

nagyon gyakori:	diabetes mellitus, hyperglykaemiás állapotok, hyperkalaemia
gyakori:	metabolikus acidosis, egyéb elektrolit eltérések, hyponatraemia, folyadékterhelés, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, csökkent étvágy, hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia
nem gyakori:	dehidráció, hypoglykaemia, hypoproteinaemia, hyperphosphataemia

Pszichiátriai kórképek

nagyon gyakori:	álmatlanság
gyakori:	zavartság és dezorientáció, depresszió, szorongásos tünetek, hallucináció, mentális betegségek, depresszív hangulat, hangulatzavarok, rémálmok
nem gyakori:	pszichotikus zavar

Idegrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori:	fejfájás, tremor
gyakori:	idegrendszeri betegségek, görcsrohamok, tudatzavarok, perifériás neuropathiák, szédülés, paraesthesiák és dysaesthesiák, az íráskészség romlása
nem gyakori:	encephalopathia, központi idegrendszeri vérzés és cerebrovascularis történések, kóma, beszéd- és nyelvi-kommunikációs zavarok, paralysis és paresis, amnézia
ritka:	hypertonia
nagyon ritka:	Myasthenia
nem ismert:	posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Szembetegségek és szemészeti tünetek

gyakori:	szembetegségek, homályos látás, fotofóbia
nem gyakori:	cataracta
ritka:	vakság
nem ismert:	opticus neuropathia

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

gyakori:	tinnitus
nem gyakori:	hypacusis
ritka:	idegi alapú sükettség
nagyon ritka:	Nagyothallás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

gyakori:	ischaemiás koronáriabetegségek, tachycardia
nem gyakori:	szívelégtelenség, kamrai arrhythmiák és szívmegállás, supraventricularis arrhythmiák, cardiomyopathiák, kamrai hypertrophia, palpitáció
ritka:	pericardialis folyadékgyülem
nagyon ritka:	<i>Torsade de Pointes</i>

Érbetegségek és tünetek

nagyon gyakori:	hypertonia
gyakori:	thromboemboliás és ischaemiás események, vaszkuláris eredetű hipotóniás zavarok, vérzés, perifériás érbetegségek
nem gyakori:	végtagi mélyvénás thrombosis, sokk, infarktusz

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

gyakori:	tüdő-parenchyma betegségek, dyspnoe, pleurális folyadékgyülem, köhögés, pharyngitis, orrdugulás és -gyulladás
nem gyakori:	légzési elégtelenség, légúti betegségek, asztma
ritka:	akut respiratórikus distressz szindróma

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

nagyon gyakori:	hasmenés, hányinger
gyakori:	gastrointestinalis panaszok és tünetek, hányás, gastrointestinalis és hasi fájdalom, gastrointestinalis gyulladáshoz kapcsolódó állapotok, gastrointestinalis vérzések, gastrointestinalis fekély és perforatio, ascites, stomatitis és szájfekélyek, székrekedés, dyspepsiás panaszok és tünetek, bélgázosodás, felfúvódás és hasfeszülés, laza széklet
nem gyakori:	akut és krónikus hasnyálmirigy-gyulladás, peritonitis, paralyticus ileus, gastrooesophagealis reflux-betegség, nehezített gyomorürülés
ritka:	hasnyálmirigy pseudocysta, subileus

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

gyakori:	epevezeték rendellenesség, hepatocellularis károsodás és hepatitis, cholestasis és sárgaság
ritka:	venoocclusiv májbetegség, arteria hepatica thrombosisa
nagyon ritka:	májelégtelenség

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

gyakori:	bőrkiütés, pruritus, alopecia, akne, fokozott verejtékezés
nem gyakori:	dermatitis, fényérzékenység
ritka:	toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-szindróma)
nagyon ritka:	Stevens–Johnson-szindróma

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

gyakori:	ízületi fájdalom, hátfájás, izomspazmusok, végtagfájdalom
nem gyakori:	ízületi betegségek
ritka:	csökkent mobilitás

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

nagyon gyakori:	Vesekárosodás
gyakori:	veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, toxikus nephropathia, renalis tubularis necrosis, vizeletürítési zavarok, oliguria, hólyag- és urethralis tünetek
nem gyakori:	hemolitikus urémiás szindróma, anuria
nagyon ritka:	nephropathia, haemorrhagiás cystitis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

nem gyakori:	dysmenorrhoea és méhvérzés
--------------	----------------------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

gyakori:	láz, kórképek, fájdalom és diszkomfortérzés, gyengeséggel járó állapotok, ödéma, a testhőmérséklet-percepció zavarai
nem gyakori:	influenza-szerű betegség, idegesség, nyugtalanság, több szervi elégtelenség, mellkasi nyomásérzés, hőmérséklet-intolerancia
ritka:	esés, fekély, mellkasi szorítás, szomjúság

nagyon ritka: a zsírszövet megszaporo

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

nagyon gyakori: májfunkciós vizsgálatok kóros eltérései
gyakori: a vér alkalikus-foszfátáz szintjének emelkedése, testtömeg-növekedés
nem gyakori: amilázszint emelkedés a vérben, kóros EKG-lelet, kóros pulzusszám, testtömeg-csökkenés, a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
nagyon ritka: kóros echokardiogram, QT-megnyúlás az elektrokardiogramon

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

gyakori: primer graft diszfunkció

Kiemelt mellékhatások leírása:

Kalcineurin-inhibitor indukálta fájdalom szindróma (CIPS = Calcineurin Inhibitor Induced Pain Syndrome) részeként több esetben számoltak be végtagfájdalomról. Ez a tünet tipikusan kétoldali és szimmetrikus, súlyos, felszálló fájdalomként jelenik meg az alsó végtagokban és feltehetően összefüggésbe hozható a terápiás érték feletti takrolimusz szintekkel. A tünetegyüttes a takrolimusz dózis csökkentésére reagálhat. Egyes esetekben más immunuszuppresszióra történő váltásra volt szükség.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Több esetben is beszámoltak a takrolimusz véletlen túladagolásról, melynek tünetei a következők: tremor, fejfájás, hányinger, hányás, fertőzések, urticaria, letargia, valamint emelkedett karbamid- és szérum kreatininszint, illetve alanin-aminotranszferáz aktivitás.

A takrolimusznak nincs specifikus antidótuma. Túladagolás esetén általános szupportív és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A nagy molekulatömeg, rossz vízoldékonyság, az igen erős vörösvértest- és plazmaprotein-kötődés miatt a takrolimusz feltehetően nem dializálható. Egyes betegeknél, akiknek a plazmakoncentrációja igen magas volt, a hemofiltráció vagy hemodiafiltráció hatásosan csökkentette a toxikus koncentrációkat. Per os intoxikáció esetén gyomormosás és/vagy adszorbensek, például aktív szén használata hatásos lehet, ha röviddel a beadás után alkalmazzák.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív anyagok, kalcineurin, ATC kód: L04AD02

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Úgy tűnik, molekuláris szinten a takrolimusz úgy fejt ki hatását, hogy kötődik a citoszolban található egyik fehérjéhez (FKBP12), amely a vegyület intracelluláris felhalmozódásáért felelős. Az FKBP12-takrolimusz komplex specifikusan és kompetitíven kötődik a kalcineurinhoz, és gátolja azt. Ez a T-sejtekben a jelátvitel kalcium-függő gátlását eredményezi, meggátolva így a lymphokin gének különálló szakaszainak transzkripcióját.

A takrolimusz rendkívül hatékony immunszuppresszív hatású készítmény, amely *in vitro* és *in vivo* kísérletek során egyaránt hatásosnak bizonyult.

A takrolimusz elsősorban a kilökődési folyamatokért leginkább felelős cytotoxicus lymphocyták képződését gátolja. A takrolimusz gátolja a T-sejt aktivációt és a T-helpersejt függő B-sejt proliferációt, valamint a lymphokinek (például az interleukin-2, -3 és a γ -interferon) képződését és az interleukin-2 receptor expresszióját.

A napi kétszer adott takrolimusz klinikai hatékonysága és biztonságossága egyéb primer szerv transzplantációja esetén

Prospektív, publikált vizsgálatokban a per os adagolt takrolimuszt (Prograf kapszulát) körülbelül 175 tüdő-, 475 hasnyálmirigy- és 630 béltranszplantáción átesett beteg körében vizsgálták primer immunszuppresszánsként alkalmazva. Ezekben a publikált vizsgálatokban a per os adagolt takrolimusz biztonságossági profilja összességében hasonlónak bizonyult a takrolimuszt vese-, máj-, és szívtranszplantáció esetében primer kezelésként értékelő nagy vizsgálatokra vonatkozóan leírtakhoz. A legnagyobb vizsgálatok hatékonysági eredményei az alábbiakban kerülnek összefoglalásra.

Tüdőtranszplantáció

Egy friss multicentrikus vizsgálat előzetes elemzése 110 beteg eredményeit értékelte. A betegek 1:1 arányban randomizálva kaptak takrolimuszt vagy ciklosporint. A takrolimuszt folyamatos intravénás infúzió formájában kezdték napi 0,01–0,03 mg/ttkg, majd per os napi 0,05–0,3 mg/ttkg dózisban adták. A transzplantáció utáni első éven belül a takrolimusznál az akut kilökődési epizódok a ciklosporinhoz viszonyított kisebb előfordulási gyakoriságáról (11,5% vs. 22,6%), és a krónikus kilökődéseknek, a bronchiolitis obliterans szindróma alacsonyabb előfordulási gyakoriságáról (2,86% vs. 8,57%) számoltak be. A betegek egyéves túlélési aránya 80,8% volt a takrolimusz- és 83% volt a ciklosporin-csoportban.

Egy másik randomizált vizsgálatban 66 beteg kapott takrolimuszt és 67 beteg kapott ciklosporint. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzióval indult napi 0,025 mg/ttkg dózisban, a per os takrolimuszt napi 0,15 mg/ttkg dózisban adták, majd azt követően a dózist úgy állították be, hogy elérjék a 10-től 20 nanogramm/ml-ig tartó mélyponti szintet. A betegek egyéves túlélési aránya 83% volt a takrolimusz- és 71% volt a ciklosporin-csoportban, a kétéves túlélési arány sorrendben 76%, illetve 66% volt. A 100 betegnapra számított akut kilökődési epizódok száma numerikusan kisebb volt a takrolimusz- (0,85 epizód), mint a ciklosporin-csoportban (1,09 epizód). A takrolimusz-csoportban a betegek 21,7%-ában alakult ki obliteratív bronchiolitis, míg a ciklosporin-csoportban levő betegeknél ez az arány 38,0% volt ($p=0,025$). Szignifikánsan több ciklosporinnal kezelt betegnek kellett takrolimuszra váltani ($n=13$), mint ahány takrolimusszal kezelt betegnek kellett ciklosporinra váltani ($n=2$) ($p=0,02$).

Egy további 2 centrumos vizsgálatban 26 beteget randomizáltak a takrolimusz-, míg 24 beteget a ciklosporin-csoportba. A takrolimusz folyamatos intravénás infúzió formájában indult napi 0,05 mg/ttkg dózisban, a takrolimuszt per os napi 0,1–0,3 mg/ttkg dózisban adták, majd a dózist úgy állították be, hogy elérjék 12-től 15 nanogramm/ml-ig tartó mélyponti szintet. A takrolimusz-csoportban az egyéves túlélési arány 73,1% volt, a ciklosporin-csoportban 79,2%. Hat hónapnál az akut kilökődéstől való mentesség nagyobb volt a takrolimusz-csoportban (57,7% vs. 45,8%) és egy évvel a tüdőtranszplantáció után is (50% vs. 33,3%).

A 3 vizsgálat hasonló túlélési arányokat mutatott. Az akut kilökődések száma mindhárom vizsgálatban numerikusan kisebb volt takrolimusz esetén, és az egyik vizsgálatban a bronchiolitis obliterans szindróma szignifikánsan kisebb előfordulási gyakoriságát írták le takrolimusz alkalmazása mellett.

Hasnyálmirigy-transzplantáció

Egy multicentrikus vizsgálatban 205, szimultán hasnyálmirigy- és vesetranszplantáción átesett beteget randomizáltak takrolimusz- ($n=103$) vagy ciklosporin- ($n=102$) csoportba. A takrolimusz protokoll szerinti kezdő per os dózis napi 0,2 mg/ttkg volt, majd a dózist úgy állították be, hogy az 5. napra megcélozzák a 8-tól 15 nanogramm/ml-ig tartó mélyponti szintet, majd a 6. hónap után az 5-től 10 nanogramm/ml-ig tartó mélyponti szintet. A hasnyálmirigy-túlélés az első év végére szignifikánsan jobb volt a takrolimusszal: 91,3%, a ciklosporin esetén észlelt 74,5%-kal szemben ($p<0,0005$), míg a vese-graft túlélése mindkét csoportban hasonló volt. A vizsgálat során 34 betegnél váltottak a ciklosporin kezelésről takrolimuszra, míg csak 6 takrolimuszt szedő betegnek kellett alternatív terápiára váltani.

Vékonybél transzplantáció

A per os adagolású takrolimuszra vonatkozó, egyetlen centrumból származó publikált klinikai tapasztalatok vékonybél transzplantáció primer kezelése során azt mutatták, hogy a 155, takrolimuszt és prednizont kapó beteg (65 csak belet kapott, 75 belet és májat, és 25 több szervet) biztosítás-statisztikai túlélése 75% volt 1 év, 54% volt 5 év és 42% volt 10 év elteltével. A kezdeti években a takrolimusz kezdő per os dózisa napi 0,3 mg/ttkg volt. Az eltelt 11 év alatt a növekvő tapasztalatokkal folyamatosan együtt javultak az eredmények. A többrétű fejlődés, azaz például az Epstein Barr (EBV) vírus és a CMV fertőzések korai kimutatását szolgáló

technikák, a csontvelő augmentáció, az interleukin-2 antagonisták daklizumab kiegészítő alkalmazása, az alacsonyabb kezdeti takrolimusz dózisok mellett a 10-15 nanogramm/ml mélyponti szint megcélzása, és legújabban az allograftok besugárzása ebben az indikációban egyaránt hozzájárult a javuló eredményekhez.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben a takrolimuszról kimutatták, hogy a tápcsatorna teljes hosszában képes felszívódni. Az alkalmazott takrolimusz rendszerint gyorsan felszívódik.

A Modigraf granulátum a takrolimusz azonnali felszabadulású formulációja, amit naponta kétszer kell adagolni. A Modigraf granulátum orális alkalmazását követően a takrolimusz maximális vérkoncentrációja (C_{max}) átlagosan körülbelül 2-2,5 óra alatt alakul ki.

A takrolimusz felszívódása változó. Egészséges felnőtt önkéntesek körében egyszeri dózissal végzett bioekvivalencia vizsgálat során a Modigraf granulátum biohasznosulása körülbelül 20%-kal nagyobb volt, mint a Prograf kapszuláé. A takrolimusz átlagos orális biohasznosulása (a Prograf kapszula vizsgálata alapján) 20 – 25% között van (az egyéni értékek felnőtteknél a 6-43%-os tartományba, veseátültetésen átesett gyermekeknél pedig a 3 -77%-os tartományba esnek). A takrolimusz orális biohasznosulása alacsonyabb volt, ha azt étkezést követően alkalmazták.

Az epeáramlás nem befolyásolja a takrolimusz felszívódását, így a Modigraf-kezelés elkezdhető orális formában.

Néhány betegnél a takrolimusz felszívódása hosszabb időn át, folyamatosan történik, ami viszonylag lapos abszorpciós görbét eredményez.

A takrolimusz abszorpciójának sebessége és mértéke éhgyomorra a legnagyobb. Az étkezés a takrolimusz abszorpciójának sebességét és mértékét egyaránt csökkenti, és ez a hatás zsírdús ételek fogyasztását követően a legkifejezettebb. Szénhidrát-dús ételek esetén ez a hatás kevésbé kifejezett.

Májtranszplantáción átesett, stabil állapotú betegek esetében a takrolimusz orális biohasznosulása kisebb volt, ha azt közepesen zsírdús (a kalória 34%-a) étkezést követően alkalmazták. Az AUC-érték 27%-kal, a C_{max} 50%-kal csökkent, a teljes vére vonatkozó t_{max} pedig 173%-kal növekedett.

Veseátültetésen átesett, stabil állapotú betegek körében végzett vizsgálatban, melynek során a betegek a takrolimuszt közvetlenül egy standard kontinentális reggeli után kapták, az orális biohasznosulásra gyakorolt hatás kevésbé volt kifejezett. Az AUC-érték 2-12%-kal, a C_{max} 15-38%-kal csökkent, a teljes vére vonatkozó t_{max} pedig 38-80%-kal növekedett.

Dinamikus egyensúlyi állapotban a Modigraf AUC-értéke és a teljes vérben mérhető mélyponti vérszintje erős korrelációt mutat. Ezért a teljes vér mélyponti vérszint monitorozása alapján jól becsülhető a szisztémás expozíció.

Eloszlás

Emberben a takrolimusz intravénás infúzióját követően a szervezetben belüli megoszlás kétfázisosként írható le.

A szisztémás keringésben a takrolimusz erősen kötődik az erythrocytákhöz, így a teljes vérben/plazmában mérhető koncentrációk megoszlási aránya körülbelül 20:1. A plazmában a takrolimusz igen erősen kötődik plazmafehérjékhez (>98,8%), főleg szérumalbuminhoz és az α -1 savas glikoproteinhez.

A takrolimusz jelentős mértékben eloszlik a szervezetben. A plazmakoncentráció alapján számított eloszlási térfogat (egészséges alanyokban) dinamikus egyensúlyi állapotban mintegy 1300 l. Teljes vére vonatkoztatva ez az érték átlagosan 47,6 l.

Metabolizmus

A takrolimusz túlnyomórészt a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróom P450-3A4 enzim révén. A takrolimusz jelentős mértékben metabolizálódik a bél falban is. Több metabolitot azonosítottak. Ezek közül mindössze egyről mutatták ki *in vitro*, hogy a takrolimuszhoz hasonló immunszuppresszív hatással rendelkezik. A többi metabolitnak csak csekély immunszuppresszív aktivitása van, vagy nem rendelkezik ilyen hatással. A szisztémás keringésben az inaktív metabolitok közül csak egy van jelen alacsony koncentrációban, ezért a metabolitok nem járulnak hozzá a takrolimusz farmakológiai aktivitásához.

Elimináció

A takrolimusz alacsony clearance-ű vegyület. Egészséges egyéneknél a teljesvér koncentrációk alapján becsült átlagos teljestest-clearance 2,25 l/h volt. Felnőtt, máj-, vese-, illetve szívtranszplantáción átesett betegeknel ez az érték sorrendben 4,1 l/óra, 6,7 l/óra, illetve 3,9 l/óra volt. Az olyan tényezőket, mint az alacsony haematokrit- és fehérjeértékek, amelyek szabad takrolimusz-frakció növekedését eredményezik, vagy a kortikoszteroidok által indukált fokozott metabolizmust tartják felelősnek a transzplantációt követően megfigyelt magasabb eliminációs sebességért.

A takrolimusz felezési ideje hosszú és változó. Egészséges alanyoknál a teljes vérben mért átlagos felezési idő körülbelül 43 óra. Májtranszplantáción átesett felnőttek és gyermekek esetén az átlagos felezési idő 11,7, illetve 12,4 óra, szemben a vesetranszplantáción átesett betegekkel, ahol ez az érték 15,6 óra. A megnövekedett clearance hozzájárul a transzplantáción átesett betegekben megfigyelt rövidebb felezési időhöz.

A ¹⁴C-jelölt takrolimusz intravénás és orális adagolását követően a radioaktivitás döntően a széklettel ürült. A radioaktivitás mintegy 2%-a ürült ki a vizelettel. A változatlan takrolimusz kevesebb mint 1%-át mutatták ki a székletben és a vizeletben, ami azt jelzi, hogy a takrolimusz majdnem teljes mértékben metabolizálódik az elimináció előtt: az elimináció fő útvonala az epe.

Gyermekek

Májtranszplantáción átesett gyermekek esetében a takrolimusz orális biohasznosulása (Modigraf granulátumot vizsgálva) 26% ± 23% (májtranszplantáción átesett gyermekek esetében az egyéni értékek a 4-80%-os tartományba esnek). Egyéb indikációkban a Modigraf orális biohasznosulására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Májtranszplantáción átesett gyermekeknek történő orális alkalmazást követően (napi 0,30 mg/ttkg) a legtöbb beteg esetében a takrolimusz egyensúlyi koncentrációja 3 napon belül kialakult.

Máj- és vesetranszplantáción átesett gyermekek esetében 2,3 ± 1,2 ml/perc/ttkg, illetve 2,1 ± 0,6 ml/perc/ttkg teljestest-clearance értékeket figyeltek meg. A korlátozott számú gyermeken végzett klinikai vizsgálatok során nagyon változó, életkorfüggő teljestest-clearance és féléletidő értékeket figyeltek meg, különösen kisgyermekek körében.

Transzplantáción átesett gyermekek esetében az átlagos féléletidő körülbelül 12 óra volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokkal és páviánokkal végzett toxicitási vizsgálatok során a vese és a hasnyálmirigy volt elsődlegesen érintett. Patkányokban a takrolimusz toxikus hatást fejtett ki az idegrendszerre és a szemre. Nyulakban reverzibilis kardiotoxikus hatást figyeltek meg takrolimusz intravénás adását követően. A takrolimusz gyors infúzióban vagy bólusinjekció formájában, 0,1–1,0 mg/kg adagban történő alkalmazása során QTc-szakasz megnyúlást figyeltek meg egyes állatfajoknál. A fenti adagok mellett 150 nanogram/ml fölötti csúcskoncentrációk alakultak ki a vérben, ami klinikai transzplantációk során mért átlagos Modigraf csúcskoncentrációk több mint 6-szorosa.

Patkányokban és nyulakban az anyaállatokban jelentős toxicitást okozó dózisok esetén embriofetális toxicitást figyeltek meg. Toxikus dózisok mellett károsodtak a nőstény patkányok reprodukív funkciói, köztük a szülés, és az utódok kisebb születési súlyt, rosszabb életképességet mutattak, és elmaradtak a növekedésben.

Hím patkányokban a takrolimusz nemzőképességre gyakorolt káros hatását figyelték meg, ami a hímivarsejtek csökkent számában és motilitásában mutatkozott meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Hipromellóz (E464)
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

6.2 Inkompatibilitások

A takrolimusz nem kompatibilis a PVC-ből (polivinilkloridból) készült műanyagokkal. A szuszpenzió készítéséhez és alkalmazásához tilos PVC-ből készített ivó edényeket, poharakat vagy tubust használni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A szuszpenzió elkészítést követően azonnal felhasználható.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polietilén tereftalát (PET), alumínium (Al) és polietilén tasakok.

Csomagolási egység: 50 tasak egy karton dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A takrolimusz immunszuppresszív hatása miatt az előkészítés során kerülni kell a takrolimusz-tartalmú injekciós oldatok, porok és granulátumok belégzését, illetve a bőrrel vagy a nyálkahártyával való érintkezését. Érintkezés esetén mossa le a bőrét és mossa ki az érintett szemet vagy szemeket.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Modigraf 0,2 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
EU/1/09/523/001
Modigraf 1 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
EU/1/09/523/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. május 15.
A forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2014. február 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Modigraf 0,2 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,2 mg takrolimusz (monohidrát formában) tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktózt is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

50 db tasak granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A granulátumot jól keverje fel vízben.
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A szuszpenzió az elkészítést követően azonnal felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/523/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

modigraf 0,2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÓLIATASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Modigraf 0,2 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
takrolimusz
Szájon át történő alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Astellas Pharma Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Modigraf 1 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
takrolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg takrolimusz (monohidrát formában) tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítmény laktózt is tartalmaz. További információkért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

50 db tasak granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A granulátumot jól keverje fel vízben.
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A szuszpenzió az elkészítést követően azonnal felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/523/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

modigraf 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÓLIATASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Modigraf 1 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
takrolimusz
Szájon át történő alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Astellas Pharma Europe B.V.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Modigraf 0,2 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz Modigraf 1 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

takrolimusz

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásokra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Modigraf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
3. Tudnivalók a Modigraf szedése előtt
2. Hogyan kell szedni a Modigrafot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Modigrafot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Modigraf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Modigraf hatóanyagként takrolimuszt tartalmaz. Ez egy immunrendszert gátló (úgynevezett immunszuppresszív) gyógyszer. A szervátültetés (például máj, vese, szív) után az immunrendszere megpróbálja majd kilöki az új szervet. A Modigrafot arra használják, hogy szabályozza szervezet immunválaszát, és segítse szervezetét abban, hogy elfogadja az átültetett szervet.

A Modigraf akkor is alkalmazható, ha a beültetett máj, vese, szív vagy más szerv kilökődése megkezdődött, illetve ha az immunrendszer befolyásolására eddig alkalmazott gyógyszerek nem képesek szabályozni a szervátültetést követő immunválaszt.

A Modigraf-ot gyermekeknél és felnőtteknél alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Modigraf szedése előtt

Ne szedje a Modigraf készítményt

- ha allergiás a takrolimuszra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás a szirolimuszra (az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására szolgáló másik szer) vagy bármelyik makrolid antibiotikumra (például eritromicin, klaritromicin, jozamicin).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Modigraf szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májbetegsége van vagy volt korábban.
- ha több mint egy napja hasmenése van.
- ha erős hasi fájdalmat érez, akár társulnak hozzá egyéb tünetek (például hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás), akár nem.
- ha a szíve elektromos aktivitása rendellenes, azaz úgynevezett QT-szakasz megnyúlása van.

Kérjük, kerülje a gyógynövénykészítmények, így például orbáncfű (*Hypericum perforatum*) szedését, mert befolyásolhatják a Modigraf hatását és az Ön számára szükséges dózist. Ha kétségei vannak kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, mielőtt bármilyen szájon át szedhető gyógynövénykészítményt alkalmazna.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítania kell a Modigraf adagját.

Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát! A Modigraf megfelelő adagjának beállítása érdekében szükséges lehet, hogy kezelőorvosa időnként vér- és vizeletvizsgálatot végezzen, valamint ellenőrizze a szív működését és a látását.

A Modigraf szedése alatt kerülni kell a napfényt és az UV- (ultraibolya) fényt. Erre azért van szükség, mert a Modigrafhoz hasonló immunszuppresszív szerek fokozhatják a bőrrák kockázatát. Napfényen való tartózkodás esetén viseljen megfelelő védelmet nyújtó ruházatot, és használjon magas faktorszámú fényvédőkrémet.

A kezelésre vonatkozó óvintézkedések:

Az gyógyszer bevitelére való készülődés során kerülni kell, hogy bármilyen takrolimusz tartalmú termék (injekciós oldat, porok, granulátumok) tartalmát belelegezzük, vagy az közvetlenül érintkezzen a test bármely részével, ideértve például a bőrt vagy a szemet. Érintkezés esetén mossa le a bőrét, és mossa ki a szemét.

Egyéb gyógyszerek és a Modigraf

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Modigrafot nem javasolt ciklosporinnal (az átültetett szerv kilökődését meggátoló másik gyógyszer) együtt szedni.

Ha a transzplantációban jártas szakorvoson kívül más orvost is fel kell keresnie, mondja el neki, hogy takrolimuszt szed. Amennyiben egyéb olyan gyógyszert kell szednie, amely növelheti vagy csökkentheti a takrolimusz vérszintjét, abban az esetben az orvosának konzultálnia kell a transzplantációban jártas szakorvossal.

Más gyógyszerek szedése befolyásolhatja a Modigraf szintjét a vérben, és más gyógyszerek vérszintjét is befolyásolhatja a Modigraf szedése, ami miatt a Modigraf adagolását meg kell szakítani, esetleg növelni vagy csökkenteni kell az adagját.

Egyéb gyógyszerek szedése esetén egyes betegeknél a takrolimusz vérszintjének a növekedése figyelhető meg. Ez súlyos mellékhatásokhoz, például veseproblémákhoz, idegrendszeri problémákhoz és szívritmuszavarokhoz vezethet (lásd 4. pont).

Az egyéb gyógyszerek már röviddel az alkalmazásuk megkezdése után is hatással lehetnek a Modigraf vérben mérhető szintjére, ezért az egyéb gyógyszer alkalmazásának az elkezdését követő néhány napon belül, majd a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a Modigraf vérszintjét, amíg a más gyógyszerrel végzett kezelés tart. Vannak olyan gyógyszerek is, amelyek a takrolimusz vérszintjének a csökkenését okozhatják, ezért megnövelhetik a beültetett szerv kilökődésének a kockázatát. Különösen az alábbi hatóanyag tartalmú gyógyszereket említse meg kezelőorvosának, ha azokat most szedi vagy nemrégiben szedte:

- különböző fertőzések kezelésére szolgáló gombaellenes gyógyszereket és antibiotikumokat, különösen az úgynevezett makrolid antibiotikumok, például a ketokonazol, a flukonazol, az itraconazol, a pozakonazol, a vorikonazol, a klotrimazol, az izovukonazol, a mikonazol, a telitromicin, az eritromicin, a klaritromicin, a jozamicin, az azitromicin, a rifampicin, a rifabutin, az izoniazid és a flukloxacillin;
- letermovir, a humán citomegalovírus (CMV) okozta betegség megelőzésére alkalmazott gyógyszer.
- HIV-fertőzés kezelésére szolgáló HIV proteáz-gátlók (például ritonavir, nelfinavir, szakvinavir), a hatásfokozó kobicisztát és kombinációs készítményei, vagy a HIV nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorai (efavirenz, etravirin, nevirapin);

- a Hepatitis C-fertőzések kezelésére használt HCV proteáz-gátlók (például telaprevir, boceprevir, az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció együtt alkalmazva daszabuvirral vagy nélküle, elbasvir/grazoprevir és glecaprevir/pibrentaszvir);
- nilotinib és imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamid, enzalutamid vagy mitotán (bizonyos daganatos betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- mikofenolsav, az immunrendszer gátlására, ezáltal a szervkilökődés megakadályozására használt gyógyszer;
- a gyomorfekély és a nyelőcsőbe történő savvisszafolyás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (például omeprazol, lansoprazol vagy cimetidin);
- hányinger és hányás kezelésére szolgáló hányáscsillapítók (például metoklopramid);
- a gyomorfégés kezelésére szolgáló cizaprid vagy a savlekötő (antacid) magnézium-alumínium-hidroxid;
- fogamzásgátló tabletták, etinil-ösztadionnal vagy danazollal végzett hormonkezelés;
- magas vérnyomás vagy szívbetegségek kezelésére használatos gyógyszerek (például nifedipin, nikardipin, diltiazem és verapamil);
- szívritmuszavar kezelésére használt antiarritmiás gyógyszereket (amiodaron);
- az emelkedett koleszterin- és trigliceridszint kezelésére szolgáló gyógyszerek, az úgynevezett „sztatinok”;
- az epilepszia kezelésére használatos karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál;
- a fájdalom- és lázcsillapításra használt metamizol;
- a kortikoszteroid prednizolon és metilprednizolon, melyek a kortikoszteroidok azon csoportjába tartoznak, melyeket gyulladások kezelésére vagy az immunrendszer működésének elnyomására (például az átültetett szerv kilökődése esetén) alkalmaznak;
- a depresszió kezelésére szolgáló nefazodon;
- gyógynövény készítmények, melyek közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) vagy *Schisandra sphenanthera* kivonatot tartalmaznak
- Kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Mondja el az orvosának, ha hepatitis C-fertőzés elleni kezelést kap. A hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer módosíthatja a májfunkciót, ami a takrolimusz vérszintjére is hatással lehet. A hepatitis C-fertőzés kezelésére felírt gyógyszertől függően a takrolimusz vérszintje emelkedhet vagy csökkenhet. A hepatitis C-fertőzés elleni kezelés megkezdését követően az orvosának szorosan monitoroznia kell a takrolimusz vérszintjét, és ennek megfelelően kell módosítania a Modigraf dózisát.

Mondja el kezelőorvosának, ha ibuprofent (láz-, gyulladás- és fájdalomcsillapításra alkalmazzák), antibiotikumokat (cotrimoxazol, vankomicint vagy aminoglikozid antibiotikumot, például gentamicint), amfotericin B-t (gombafertőzések ellen alkalmazzák) vagy vírusellenes szereket (vírusfertőzések ellen alkalmazott szereket például aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foszkarnet) szed, vagy kell szednie. Ezek a Modigraffal együtt szedve ronthatják a veseműködést vagy súlyosbíthatják az idegrendszeri problémákat.

Kezelőorvosának arról is tudnia kell, ha a Modigraffal egyidejűleg káliumpótlókat, a szívelégtelenség, magas vérnyomás és vesebetegség kezelésére alkalmazott bizonyos vízhajtókat (például amiloridot, triamterent vagy spironolaktont), vagy trimetoprim vagy kotrimoxazol antibiotikumokat (amelyek növelhetik a vér káliumszintjét), lázcsillapításra, gyulladáscsökkentésre és fájdalomcsillapításra szolgáló nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket, (NSAID-okat, például ibuprofent), egyenetlen szívritmus kezelésére használt antiarritmiás szereket (amiodaron), antikoagulánsokat (véralvadásgátlókat) vagy a cukorbetegség kezelésére szájon át bevehető gyógyszereket szed.

Ha bármilyen védőoltást kell kapnia, kérjük, előtte tájékoztassa kezelőorvosát.

A Modigraf egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Modigrafot éhgyomorral vagy étkezés után 2-3 órával vegye be. A következő étkezéssel várjon legalább 1 órát. A Modigraf-kezelés ideje alatt kerülje a grépfrút (és a grépfrútlé) fogyasztását, mivel ez befolyásolhatja a gyógyszer vérszintjét!

Terhesség és szoptatás

Ha Ön Modigrafot szed a terhessége ideje alatt, az a méhlepényen keresztül bekerülhet gyermeke szervezetébe. Ez befolyásolhatja gyermeke egészségét, illetve kedvezőtlenül hathat a terhesség lefolyására. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Modigraf kiválasztódik az anyatejbe. Ezért a Modigraf szedése alatt nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet, és ne használjon semmilyen veszélyes szerszámot vagy gépet, ha a Modigraf bevétele után szédül, elálmosodik, vagy nem tiszta látása. Ezek a hatások gyakoribbak, ha Ön alkoholt is fogyaszt.

A Modigraf laktózt és nátriumot tartalmaz

A Modigraf tejcukorot (laktózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt szedni kezdené ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tasakonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Modigraf-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Modigrafot transzplantáción átesett betegek kezelésére kiképzett, illetve a szervezet immunrendszerét szabályozó gyógyszerek (immunszuppresszánsok) használata terén gyakorlattal rendelkező orvosnak kell felírnia.

Győződjön meg róla, hogy receptjére Ön azt a takrolimusz készítményt kapta meg, mint amit szokott, hacsak az Ön transzplantációban jártas szakorvosa hozzá nem járult ahhoz, hogy gyógyszerét egy másik takrolimusz tartalmú gyógyszerre cseréljék.

Ezt a készítményt naponta kétszer kell bevenni. Ha a gyógyszer külleme nem olyan, amilyen lenni szokott, vagy az adagra vonatkozó utasítások megváltoztak, beszélje meg minél hamarabb kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy Ön biztosan a megfelelő gyógyszert kapta-e.

Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozásához szükséges kezdő adagot a kezelőorvos az Ön testtömege alapján fogja kiszámítani. Közvetlenül a transzplantáció után alkalmazott kezdő adagok az átültetett szervtől függően általában a napi 0,075-0,30 mg/testtömeg-kilogramm tartományban vannak. Szervkilökődés kezelésére is hasonló adagokat alkalmazhatnak.

Az Ön adagja az Ön általános egészségi állapotától és attól függ, hogy milyen más immunrendszert gátló gyógyszert szed.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek és serdülők Modigraf adagját a felnőttekével azonos módon kell kiszámítani. Általánosságban a gyermekek esetén magasabb testtömeg-kilogrammmra jutó adagok szükségesek azonos hatásosságú vérszintek eléréséhez, mint a felnőtteknél.

A Modigraf-kezelésének megkezdése után kezelőorvosa gyakran fog Önnél vérvizsgálatot végezni, hogy meghatározza a helyes adagot, és hogy időről időre módosítsa azt. Kezelőorvosa általában csökkenti az Ön Modigraf adagját, ha állapota stabilizálódik. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani, hány tasak granulátumot kell bevennie.

Önnek minden nap Modigrafot kell szednie, mindaddig, amíg az immunrendszerét – a beültetett szerv kilökődésének megelőzése érdekében – gátolni kell. Rendszeresen keresse fel kezelőorvosát!

A Modigrafot naponta kétszer, általában reggel és este kell szájon át bevenni. A Modigraf-ot éhgyomorra vagy étkezés után 2-3 órával vegye be! A következő étkezéssel várjon legalább 1 órát.

Hogyan készítsük elő a Modigrafot tartalmazó tasakokat?

Orvosa közölni fogja Önnel, hogy hány tasakot kell felnyitnia, és a szuszpenzió készítéséhez mennyi vízre van szüksége. A víz mennyiségének pontos kiméréséhez használhat fecskendőt vagy beosztással ellátott mérőhengert.

Az előírt mennyiségű (szobahőmérsékletű) vizet, de maximum 50 ml-t, töltsen egy pohárba vagy egy csészébe. Helyezze a vizet tartalmazó csészét stabil felületre. A Modigraf beviteléhez ne használjon PVC-ből (polivinilkloridból) készült csészét vagy kanalat, mert a PVC megkötöheti a Modigraf hatóanyagát. Óvatosan nyissa fel az előírt számú tasakot a nyílal jelölt helyen, például ollóval. Hüvelyk és mutatóujja között megfogva tartsa a felnyitott tasakot a csésze fölé oly módon, hogy a tasak felnyitott vége lefelé nézzen. Óvatosan ütögesse meg a tasak zárt felét, és mindegyik tasak tartalmát öntse a vizet tartalmazó pohárba vagy csészébe. A tasak kiürítéséhez ne használjon semmilyen eszközt vagy folyadékot. Ha betartja ezeket az útmutatásokat, akkor a megfelelő mennyiségű granulátumot fogja kiönteni a tasakból.

Előfordulhat, hogy néhány granulátum a tasakban marad, a tasakot így tervezték.

Keverje meg vagy körkörös mozgassa meg az edényt, amíg a granulátum teljesen el nem keveredik. A szuszpenziót fel lehet szívni fecskendővel, vagy közvetlenül is lenyelheti a beteg. A folyadék édes ízű. A poharat vagy a csészét egyszer öblítse ki azonos mennyiségű vízzel, és azt is igya meg. A folyadékot az elkészítést követően azonnal meg kell inni.

Ha az előírtnál több Modigrafot vett be

Ha véletlenül túl sok Modigrafot vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Modigrafot

Ne vegyen be kétszeres adagot egy-egy kihagyott adag pótlására.

Ha elfelejtette bevenni a Modigrafot, várjon a következő adag bevitelének időpontjáig, és folytassa a kezelést a szokásos módon.

Ha idő előtt abbahagyja a Modigraf szedését

Ha abbahagyja a Modigraf-kezelést, akkor fokozódhat az átültetett szerv kilökődésének kockázata.

Ne hagyja abba a kezelést, hacsak kezelőorvosa erre nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Modigraf gyengíti a szervezet védekezőképességét (immunrendszerét), így az nem lesz képes a szokásos hatékonysággal harcolni a fertőzések ellen. Ezért a Modigraf szedése során hajlamosabb lehet fertőzésekre. Egyes fertőzések – beleértve a baktériumok, vírusok, gombák, paraziták vagy más kórokozók által okozott fertőzéseket – súlyosak lehetnek vagy halálhoz vezethetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló jeleket észlel, beleértve az alábbi tüneteket:

- Láz, köhögés, torokfájás, gyengeség vagy általános rossz közérzet.
- Memóriazavar, gondolkodási nehézségek, járási nehezítettség vagy látásromlás – ezek egy nagyon ritka, súlyos agyi fertőzés következményei lehetnek, ami halálos is lehet (progresszív, multifokális leukoencefalopátia vagy PML).

Súlyos mellékhatások léphetnek fel, köztük allergiás és anafilaxiás reakciók (nagyon súlyos, ájulással és légzési nehézséggel járó, azonnali orvosi ellátást igénylő allergiás reakciók). Jó- és rosszindulatú daganatok keletkezéséről számoltak be a Modigraf-kezelést követően.

Ha bármely alábbi, súlyos mellékhatást észleli, vagy felmerül annak gyanúja, akkor azonnal forduljon orvosához.

Súlyos gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyomor- vagy bélperforáció: erős hasi fájdalom, akár kíséri más tünet, például hidegrázás, láz, hányinger vagy hányás, akár nem.
- A beültetett szerv elégtelen működése.
- Homályos látás.

Súlyos, nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Hemolitikus urémiás szindróma, amely betegség a következő tünetekkel jár: a vizeletképződés csökkenése vagy teljes megszűnése (akut veseelégtelenség), rendkívüli fáradtság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) és kóros véraláfutások vagy vérzések, valamint fertőzés jelei.

Súlyos ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP) egy olyan betegség, amely lázzal és bőr alatti bevérzésekkel jár, amelyek tüszúrásnyi piros pontok formájában jelennek meg, és azt megmagyarázhatatlan, erős fáradtságérzés, zavartság, a bőr és a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság) kísérheti, valamint akut veseelégtelenség (kevés vizelet vagy teljes vizelethiány) tünetei jelentkeznek.
- Toxikus epidermális nekrolízis: hámszárazság és hólyagképződés a bőrön és a nyálkahártyákon, vörös, duzzadt bőr, amely nagy testfelületeken leválhat.
- Vakság.

Súlyos nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Stevens–Johnson-szindróma: a bőr tisztázatlan nagy területre kiterjedő fájdalommal, nagy területen, az arc duzzanatával, a bőr, száj, szem és nemi szervek hólyagos elváltozásaival, csalánkiütéssel, a nyelv duzzanatával, terjedő piros vagy livid bőrkiütéssel, a bőr leválásával járó súlyos betegség.
- *Torsades de pointes*: a szívritmus megváltozása, amelyet a következő tünetek kísérhetnek: mellkasi fájdalom (angina), ájulás, forgó szédülés vagy hányinger, szívdobogásérzés (palpitáció) és nehézlégzés.

Súlyos mellékhatások – a gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Opportunista fertőzések (baktérium, gomba, vírus és protozoon által okozott): elhúzódó hasmenés, láz és torokfájás.
- A kezelést követően az immunszuppresszió következtében kialakult jóindulatú és rosszindulatú daganatokat írtak le.
- A vörösvértestszám nagyon súlyos csökkenése (tisztá vörösvérsejt aplázia), hemolitikus anémia (csökkent vörösvértestszám kóros lebomlás következtében, fáradtsággal kísérve) és lázas neutropénia (a fertőzések leküzdésére szolgáló fehérvérsejt-típus számbeli csökkenése, amelyet láz kísér) eseteit jelentették. A fenti mellékhatások jelentkezésének gyakorisága pontosan nem ismert. Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy a betegség súlyosságától függően az alábbiakat tapasztalhatja: fáradtság, apátia, a bőr kóros sápadtsága (pallor), légszomj, szédülés, fejfájás, mellkasi fájdalom, valamint hideg kezek és lábak.
- Agranulocitózis esetei (nagyon alacsony fehérvérsejtszám, amelyet a szájban afták, láz és fertőzések kísérhetnek). Előfordulhat, hogy Ön tünetmentes, vagy hirtelen kialakuló lázat, hidegrázást és torokfájást tapasztalhat.
- Allergiás és anafilaxiás reakciók az alábbi tünetekkel: hirtelen fellépő, viszkető kiütés (csalánkiütés), a kezek, lábak, bokák, arc, ajkak, száj, torok duzzanata (ami nyelési nehézséget vagy nehézlégzést okozhat), és ájulásérzése lehet.
- Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES): fejfájás, zavartság, hangulatváltozások, görcsrohamok és látászavarok. Ezek a poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma tünetei is lehetnek, amelyet néhány, takrolimusszal kezelt beteg esetén jelentettek.
- Látóideg-rendellenesség (úgynevezett optikus neuropátia): látásproblémák, például homályos látás, a színlátás megváltozása, éleslátási zavarok vagy beszűkült látótér.

A Modigraf alkalmazása után az alább felsorolt mellékhatások is előfordulhatnak, amelyek akár súlyosak is lehetnek:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- A vércukorszint emelkedése, cukorbetegség, a vér káliumszintjének emelkedése
- Alvászavar
- Reszketés, fejfájás
- Vérnyomásemelkedés
- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
- Hasmenés, hányinger
- Vesebetegség

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A vér alakos elemeinek csökkent száma (vérlemezkék, vörösvértestek illetve fehérvérsejtek), a fehérvérsejtszám emelkedése, a vörösvértestszám megváltozása (vérvizsgálattal kimutatható)
- A vér magnézium-, foszfát-, kálium- vagy nátriumszintjének csökkenése, folyadékútlérlés, a vér húgysav- vagy lipidszintjének emelkedése, étvágycsökkenés, a vér savasságának fokozódása, a vérben lévő sók egyéb változásai (vérvizsgálattal kimutatható)
- Szorongásos tünetek, zavartság és tájékozódási zavar, depresszió, hangulatváltozások, rémálmok, hallucinációk, mentális zavarok
- Görcsök, tudatzavarok, a kéz és a láb (időnként fájdalmas) bizsergése és zsibbadása, szédülés, az íráskészség romlása, idegrendszeri betegségek
- Fokozott fényérzékenység, szembetegségek
- Fülcsengés
- Csökkent véráramlás a szív ereiben, gyorsult szívverés
- Vérzés, részleges vagy teljes érelzáródás, vérnyomáscsökkenés
- Nehézlégzés, a tüdőszövet elváltozásai, folyadékgyülem a tüdő körül, torokgyulladás, köhögés, influenzaszerű tünetek
- Hasi fájdalmat vagy hasmenést okozó gyulladások vagy fekélyek, gyomorvérzések, gyulladás vagy kifelélyesedés a szájüregben, folyadékgyülem a hasüregben, hányás, hasi fájdalom, emésztési zavar, székrekedés, bélgázosság, puffadás, laza széklet, gyomorpanaszok
- Az epevezeték rendellenességei, a bőr sárgás elszíneződése májbetegség miatt, a májszövet károsodása, májgyulladás
- Viszketés, bőrkiütés, hajhullás, a faggyúmirigyek és szőrtüszők gyulladása (akné), fokozott veritékezés
- Ízületi-, végtagfájdalom, hát- és lábfájás, izomgörcsök
- Elégtelen veseműködés, csökkent vizelettermelés, gátolt vagy fájdalmas vizeletürítés
- Általános gyengeség, láz, folyadék felszaporodása a szervezetben, fájdalom és rossz közérzet, az alkalikus-foszfátáz nevű enzim szintjének megemelkedése a vérben, testtömeg-gyarapodás, a testhőmérséklet érzékelésének zavara

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Véralvadási zavarok, az összes véresejt-típus számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható)
- Kiszáradás
- Csökkent fehérje- vagy cukorszint a vérben, emelkedett foszfátszint a vérben
- Kóma, agyvérzés, agyi érkatasztrófa (sztrók), bénulás, agyi rendellenesség, beszéd- és nyelvi-kommunikációs zavar, memóriazavarok
- A szemlencse elhomályosodása
- Halláscsökkenés
- Szabálytalan szívverés, szívleállás, csökkent szív működés, a szívizom betegsége, a szívizomzat megnagyobbodása, erősebb szívverés, EKG-eltérések, kóros szívfrekvencia és pulzusszám
- Vérrög kialakulása végtagi vénában, sokk
- Légzési nehézség, légúti betegségek, asztma
- Bélelzáródás, az amiláz nevű enzim szintjének megemelkedése a vérben, a gyomortartalom torokba történő visszafolyása, lassult gyomorürülés
- Bőrgyulladás, égő érzés napfényben
- Ízületi betegségek

- Vizeletelési képtelenség, fájdalmas menstruáció és rendellenes menstruációs vérzés
- Több szerv elégtelen működése, influenzaszerű betegség, fokozott érzékenység a meleggel vagy hideggel szemben, mellkasi nyomásérzés, idegesség vagy nyugtalanság, a laktát-dehidrogenáz enzim szintjének emelkedése a vérben, fogyás

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Apró bőrbevezések vérrögök következtében
- Fokozott izommerevség
- Süketség
- Folyadékgyülem kialakulása a szív körül
- Hirtelen kialakuló nehézlégzés
- Tömlő (ciszta) képződése a hasnyálmirigyben
- A máj vérkeringési zavarai
- A bőr, a száj, a szem és a nemi szervek felhólyagosodásával járó súlyos betegség; fokozott szörnővekedés
- Szomjúság, elesés, mellkasi szorítás, csökkent mozgékonyág, fekély

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Izomgyengeség
- Kóros lelet a szívről készült képalkotó vizsgálatokról
- Májelégtelenség
- Vervizeléssel járó fájdalmas vizelet
- A zsírszövet mennyiségének megnővekedése

Gyermekek és serdülők

A gyermekek és serdülők a felnőttekével azonos mellékhatásokat tapasztalhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Modigraf-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon a feltüntetett lejárati idő „Felh.:” után ne szedje a gyógyszert.. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A szuszpenzió az elkészítést követően azonnal felhasználható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Modigraf?

- A készítmény hatóanyaga a takrolimusz.
A Modigraf 0,2 mg granulátum tasakonként 0,2 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában).
A Modigraf 1 mg granulátum tasakonként 1 mg takrolimuszt tartalmaz (monohidrát formájában).
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, hipromellóz (E464) és kroszkarmellóz-nátrium (E468).

Milyen a Modigraf külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A belsőleges szuszpenzió készítéséhez való Modigraf granulátum fehér színű és tasakokban kapható. 50 tasakot tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

România

S.C.Astellas Pharma SRL
013696-București - RO
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

A gyógyszerről részletes információk az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.