

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Modigraf 0.2 mg granijiet għal suspensjoni orali
Modigraf 1 mg granijiet għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Modigraf 0.2 mg granijiet għal suspensjoni orali
Kull qartas fih 0.2 mg tacrolimus (bħala monoidrat).

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull qartas fih 94.7 mg lactose (bħala monohydrate).

Modigraf 1 mg granijiet għal suspensjoni orali
Kull qartas fih 1 mg tacrolimus (bħala monoidrat).

Eċċipjent b'effett magħruf:
Kull qartas fih 473 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet għal suspensjoni orali.
Granijiet bojod.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-profilassi tar-riġezzjoni ta' trapjant f'pazjenti adulti u pedjatriċi li jirċievu allograft ta' kilwa, fwied jew qalb.

Il-kura għar-riġezzjoni tal-allograft li tkun rezistenti għall-kura bi prodotti mediċinali immunosuppressivi oħra f'adulti u pazjenti pedjatriċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali għandu biss jingħata, u l-bidliet fit-terapija immunosuppressiva jinbdew, minn tobbja ta' esperjenza fit-terapija immunosuppressiva u fl-immaniġġar ta' pazjenti li kellhom trapjant. Modigraf, huwa formulazzjoni granulari ta' tacrolimus, li jittiehed darbtejn kuljum. Il-kura b' Modigraf tinhtieg tkun iċċekkjata b'attenzjoni minn min ikun kwalifikat u mgħammar biżżejjed.

Pożoloġija

Id-doži rikkmandati fil-bidu li jidhru hawn taht huma maħsuba biex iservu biss ta' linja gwida. Fl-ewwel żmien wara l-operazzjoni Modigraf jingħata regolari flimkien ma' agenti oħra immunosuppressiva. Id-doża tista' tvarja skont ir-reġimen immunosuppressiv magħżul. Id-doża ta' Modigraf trid tkun l-ewwelnett mibnija fuq stimi kliniċi ta' kemm hu tollerabbli jew rifjutat individwalment f'kull pazjent, meġġjun bil-monitoraġġ tal-livelli tad-demem (ara taht "Monitoraġġ Terapewtiku") Jekk jidhru xi sinjali kliniċi ta' riġezzjoni, għandha tintqies bidla fir-reġimen immunosuppressiv.

Fl-ewwel ġimagħtejn ta' wara t-trapjant b'tacrolimus jehtieg li jsir, sikwit u b'ċerta attenzjoni, monitoraġġ tal-inqas livelli ta' tacrolimus rikkmandati biex wiehed ikun żgur li qed jingħata biżżejjed mis-sustanza attiva immedjatament wara ż-żmien li jkun sar it-trapjant. Billi tacrolimus hu sustanza li

titneħħa bil-mod, l-aġġustamenti tad-doħa ta' Modigraf jistgħu jiehdu diversi ġranet qabel ma wiehed jaasal tabilhaqq għad-doħa fissa (ara taħt 'Monitoraġġ Terapewtiku' u taqsima 5.2).

Modigraf m'għandux jinbidel ma kapsuli b'formulazzjoni ta' Advagraf li tirrilaxxa fit-tul għax differenza klinika relevanti fil-bijodisponibiltà bejn iż-żewġ formulazzjonijiet ma tistax tiġi eskluża. Generalment, tibdil b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew mhux taħt osservazzjoni ta' formulazzjonijiet ta' tacrolimus jgħid li bejn dik b'helsien immedjat u dik b'helsien prolungat jista' jkun ta' ħsara. Dan jista' jwassal għal rifjut tal-graft jew għal żieda fl-inċidenza tal-effetti mhux mixtieqa, inklużi nuqqas jew żieda fl-immunosuppressjoni, minhabba tibdil klinikament relevanti fl-espożizzjoni sistemika għal tacrolimus. Pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bid-doħa xierqa ta' kuljum; tibdil fil-formulazzjoni jew fid-doħa għal iridu isehħu biss taħt superviżjoni mill-qrib tal-ispeċjalista tat-trapjanti (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Wara li jsir tibdil għal formulazzjoni alternattiva, irid isir moniterazzjoni terapewtika tal-medicina u d-doħa trid tiġi rranġata b'mod li tkun ċert li l-espożizzjoni sistemika għal tacrolimus qed tinżamm.

Profilassi kontra r-riġezzjoni tat-trapjant tal-kliewi

Adulti

Il-kura orali b' Modigraf għandha tibda b'doħa ta' 0.20–0.30 mg/kg/kuljum mogħtija f'żewġ doħi (eż. filgħodu u filgħaxija). Għandha tibda tingħata fi żmien 24 siegħa mill-operazzjoni.

Jekk id-doħa ma tistax tingħata mill-halq minhabba l-istat kliniku tal-pazjent, kura ġol-vini ta' 0.05-0.10 mg/kg/kuljum (b'Prograf 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) għandu jinbeda bħala infużjoni kontinwa ta' 24 siegħa.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-kura orali tibda b'doħa ta' 0.30 mg/kg/kuljum mogħtija f'żewġ doħi (eż. filgħodu u filgħaxija).

Jekk id-doħa ma tistax tingħata mill-halq minhabba l-istat kliniku tal-pazjent, kura ġol-vini ta' 0.075-0.100 mg/kg/kuljum (b'Prograf 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) għandu jinbeda bħala infużjoni kontinwa ta' 24 siegħa.

Agġustamenti fid-doħi fil-perijodu ta' wara t-trapjant f'pazjenti adulti u pedjatriċi

Normalment id-doħa ta' tacrolimus titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Jista' jkun li f'ċerti każi titwaqqaf xi kura immunosuppressiva oħra, u b'hekk tgħaddi għal terapija bi tnejn ibażata fuq it-tacrolimus. Titjib fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jkun li jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jista' jkun meħtieġ aktar tibdiliet fid-doħa.

Profilassi kontra r-riġezzjoni tat-trapjant tal-fwied

Adulti

Il-kura orali b' Modigraf għandha tibda b'doħa ta' 0.10–0.20 mg/kg/kuljum mogħtija f'żewġ doħi (eż. filgħodu u filgħaxija). Għandha tibda tingħata fi żmien 12-il siegħa mill-operazzjoni.

Jekk id-doħa ma tistax tingħata mill-halq minhabba l-istat kliniku tal-pazjent, kura ġol-vini ta' 0.01-0.05 mg/kg/kuljum (b'Prograf 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) għandu jinbeda bħala infużjoni kontinwa ta' 24 siegħa.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-kura orali tibda b'doħa ta' 0.30 mg/kg/kuljum mogħtija f'żewġ doħi (eż. filgħodu u filgħaxija).

Jekk id-doħa ma tistax tingħata mill-halq minhabba l-istat kliniku tal-pazjent, kura ġol-vini ta' 0.05 mg/kg/kuljum (b'Prograf 5 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) għandu jinbeda bħala infużjoni kontinwa ta' 24 siegħa.

Agġustamenti fid-doħi fil-perijodu ta' wara t-trapjant f'pazjenti adulti u pedjatriċi

Normalment id-doħa ta' tacrolimus titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Jista' jkun li f'ċerti każi titwaqqaf xi kura immunosuppressiva oħra, u b'hekk tgħaddi għal monoterapija ta' tacrolimus. Titjib fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jkun li jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jista' jkun meħtieġ aktar tibdiliet fid-doħa.

Profilassi kontra r-riġezzjoni tat-trapjant tal-qalb

Adulti

Modigraf jista jintuża ma' induzzjoni tal-antikorpi (u b'hekk it-terapija b' tacrolimus tinbeda wara) jew inkella f'pazjenti li huma stabbli minghajn induzzjoni tal-antikorpi.

Wara induzzjoni tal-antikorpi, terapija orali ta' Modigraf għanda tinbeda b'doża ta' 0.075 mg/kg/kuljum mogħtija f'żewġ dożi (eż. filgħodu u filgħaxija). Għandha tibda tingħata fi żmien 5 ijiem mill-operazzjoni malli il-kundizzjoni klinika tal-pazjent tkun stabbli. Jekk id-doża ma tistax tingħata orali minhabba l-istat kliniku tal-pazjent, kura ġol-vini ta' 0.01-0.02 mg/kg/kuljum (b'Prograf 5mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) għandu jinbeda bhala infużjoni kontinwa ta' 24 siegħa.

Giet publikata strategija oħra fejn tacrolimus ġie mogħti fi żmien 12-il siegħa wara t-trapjant. Dan il-metodu kien irreżervat għal pazjenti minghajn disfunzjoni tal-organi (eż. disfunzjoni renali). F'dak il-każ tacrolimus inbeda b'doża orali ta' 2 sa 4 mg kuljum flimkien ma' mycophenolate mofetil u kortikosteroidi jew flimkien ma' sirolimus u kortikosteroidi.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriki li jagħmlu trapjant tal-qalb, tacrolimus intuża kemm ma' induzzjoni tal-antikorpi kif ukoll minghajn. F'pazjenti minghajn induzzjoni tal-antikorpi, it-terapija b'tacrolimus għanda tinbeda ġol-vini, b'doża rrikomandata ta' 0.03-0.05 mg/kg/kuljum (b'Prograf 5mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) bhala infużjoni kontinwa ta' 24 siegħa biex wiehed jilhaq koncentrazzjoni fid-demm ta' tacrolimus ta' 15-25 nanogram/ml. Pazjenti għandhom jinqalbu għal terapija orali malli jkun klinikament possibbli. L-ewwel doża ta' terapija orali għanda tkun 0.30 mg/kg/kuljum u għanda tinbeda 8 sa 12-il siegħa wara li jitwaqqaf it-trattament ta' ġol-vini.

Wara induzzjoni tal-antikorpi, jekk tinbeda t-terapija orali ta' Modigraf, id-doża rrikomandata hija ta' 0.10-0.30 mg/kg/kuljum mogħtija f'żewġ dożi (eż. filgħodu u filgħaxija)

Aġġustamenti fid-dożi fil-perijodu ta' wara t-trapjant f'pazjenti adulti u pedjatriki

Normalment id-doża ta' tacrolimus titnaqqas fiż-żmien ta' wara li jkun sar it-trapjant. Titjib fil-qagħda tal-pazjent wara t-trapjant jista' jkun li jibdel il-farmakokinetika ta' tacrolimus u jista' jkun meħtieġ aktar tibdiliet fid-doża.

Bidla bejn il-formulazzjonijiet Modigraf u Prograf

F'pazjenti b'saħħithom, l-espożizzjoni sistemika ta' tacrolimus (AUC) għal Modigraf kien bejn wiehed u ieħor 18% għola minn dak għal kapsuli tal-Prograf meta ngħataw doża waħda. M'hemmx dejta dwar is-sigurtà fuq l-użu tal-granijiet tal-Modigraf wara bidla minn Prograf jew Advagraf f'pazjenti li huma serjament morda.

Pazjenti bi trapjant allograft li huma stabbli fuq granijiet tal-Modigraf u jkollhom bżonn jaqilbu għal kapsuli Prograf għandhom jibdew b'doża totali ta' 1:1 (mg:mg) kuljum. Jekk mhuwiex possibbli li d-dożi jkunu eżatt l-istess, id-doża totali tal-ġurnata ta' Prograf għandha tkun kemm jista' jkun qrib l-għola ammont possibbli, bl-għola doża tingħata filgħodu u d-doża l-baxxa filgħaxija.

Bl-istess mod, għal bidla ta' pazjenti minn kapsuli Prograf għal granijiet Modigraf, id-doża tal-Modigraf tal-ġurnata għandha tkun preferribilment l-istess bhala dik tal-Prograf. Jekk il-bidla fuq bażi ta' kwantità mhix possibbli, id-doża tal-ġurnata tal-Modigraf għandha tkun kemm jista' jkun qrib l-inqas doża tal-ġurnata possibbli b'qrata ta' 0.2 mg u 1mg.

Id-doża totali tal-ġurnata tal-granijiet Modigraf għandha tittiehed f'żewġ dożi indaqs. Jekk dan mhux possibbli, l-għola doża għandha tittiehed filgħodu u l-inqas doża filgħaxija. Il-qrata tal-Modigraf m'għandhomx jintużaw parzjalment.

Eżempju: Id doża totali tal-ġurnata tal-kapsuli Prograf mgħotija bhala 1mg filgħodu u 0.5 mg filgħaxija. Mela aġġi doża totali tal-ġurnata ta' Modigraf 1.4 mg maqsuma bhala 0.8 mg filgħodu u 0.6 mg filgħaxija.

L-inqas livelli ta' tacrolimus għandhom jitkejlu qabel ma ssir il-bidla u fi żmien ġimgħa wara l-bidla. Aġġustamenti fid-dożi għandhom isiru biex wiehed ikun ċert li l-espożizzjoni sistemika tinżamm.

Bidla minn ciclosporin għal tacrolimus

Għandha tittiehed prekawzjoni partikolari meta pazjenti mдорrija fuq terapija mibnija fuq ciclosporin taqlibhom għall-kura mibnija fuq tacrolimus (ara taqsimiet 4.4 u 4.5). Mhuwiex rakkomandat li ciclosporin u tacrolimus jittiehdu flimkien. Il-kura b' tacrolimus għandha tinbeda wara li jintqiesu l-koncentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demmm u l-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk ikun hemm livelli għolja ta' ciclosporin fid-demmm id-dożagġ għandu jithalla għal aktar tard. Il-kura bażata fuq tacrolimus, fil-prattika tibda minn bejn 12-il siegħa sa 24 siegħa wara li jkun twaqqaf ciclosporin. L-monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmm għandhom jitkomplew wara l-bidla għax tista' tintlaqat it-tneħħija ta' ciclosporin mill-ġisem.

Trattament tar-riġezzjoni tat-trapjant

Żidiet fid-doži ta' tacrolimus, terapija supplementari kortikosteroidika, kif ukoll l-introduzzjoni ta' korsijiet qosra ta' anti-korpi mono-/poliklonali kollha ntużaw biex jikkontrollaw episodji ta' riġezzjoni. Jekk jidhru sinjali ta' tossiċità bħal reazzjonijiet avversi qawwija (ara taqsima 4.8) jista' jkun li d-doża ta' Modigraf jkollha titnaqqas.

Trattament tar-riġezzjoni wara trapjant tal-kliwi jew tal-fwied – pazjenti adulti u pedjatriċi

Biex taqleb minn immunosuppressanti oħra għal Modigraf darbtejn kuljum, trid tibda l-kura bid-doża orali rikkmandata għal immunosuppressjoni primarja.

Trattament tar-riġezzjoni wara trattament ta' trapjant tal-qalb – pazjenti adulti u pedjatriċi

F'pazjenti adulti li jkunu qalbu għal Modigraf, għandha tingħata fil-bidu doża orali ta'

0.15 mg/kg/kuljum f'żewġ doži (eż. filgħodu u filgħaxija).

F' pazjenti pedjatriċi li jkunu qalbu għal tacrolimus, għandha tingħata fil-bidu doża orali ta' 0.20-0.30 mg/kg/kuljum f'żewġ doži (eż. filgħodu u filgħaxija).

Trattament tar-riġezzjoni wara trapjanti oħra

Id-doži rakkomandati għal trapjant tal-pulmun, tal-pankreas u tal-intestini huma bbażati fuq ftit dejta minn studji kliniċi bil-formolazzjoni tal-Prograf. Prograf intuża f'pazjenti li kellhom trapjant tal-pulmun b'doża orali li bdiet bi 0.10 - 0.15 mg/kg/kuljum, fil-pazjenti bi tarpjant tal-pankreas b'doża orali li bdiet bi 0.2 mg/kg/kuljum u f'pazjenti bi trapjant intestinali b'doża orali li bdiet bi 0.3 mg/kg/kuljum.

Moniteragġ Terawpetiku tal-mediċna

Id-dożagġ għandu jinħadem primarjament fuq kemm klinikament jista' jkun hemm riġezzjoni jew tollerabbiltà individwalment f'kull pazjent megħjun bil-monitoraġġ tal-inqas livelli ta' tacrolimus meħtieġa fid-demmm shiħ.

Bħala għajnuna biex id-doża tittiehed aħjar, hemm diversi immunasaġġi li jiddeterminaw il-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm shiħ. It-tqabbil tal-koncentrazzjonijiet minn dak li hemm pubblikat għal valuri miksuba individwalment fil-prattika klinika għandhom jintqiesu sewwa u jithaddem l-għarfien tal-metodu tal-analiżi. Fil-prattika klinika tal-lum, il-monitoraġġ tal-livelli fid-demmm shiħ isir bil-metodu tal-immunassaġġ. Ir-relazzjoni li hemm bejn l-inqas livelli ta' tacrolimus (C_{24}) u l-espożizzjoni sistemiku (AUC_{0-24}) huma simili bejn iż-żewġ formulazzjonijiet ta' u ta' granuli ta' Modigraf u kapsuli ta' Prograf.

L-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm għandhom ikunu mmonitorjati matul iż-żmien ta' wara t-trapjant. Il-livelli 'trough' ta' tacrolimus fid-demmm, għandhom jittiehdu 12 is-siegħa wara li tittiehed id-doża ta' granuli tal-Modigraf, eżatt qabel id-doża li jkun imiss. Tajjeb li jittiehdu sikwit il-livelli 'trough' fl-ewwel ġimagħtejn wara t-trapjant, u jkomplu perjodikament matul il-manutenzjoni tal-kura. L-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm għandhom ikunu mmoniterjati mil-qrib anke wara li ssir il-bidla minn granuli ta' Modigraf u kapsuli ta' Prograf, l-aġġustamenti fid-doża, bidliet fir-reġimen immunosuppressiv, jew għoti flimkien ma' sustanzi li jistgħu jibdlu l-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm shiħ (ara taqsima 4.5). Il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-livelli tad-demmm għandha tkun ibbażata fuq il-htigiet kliniċi. Billi tacrolimus huwa sustanza li jitneħħa bil-mod, għandu mnejn li wara l-aġġustamenti meħtieġa fid-doża ta' Modigraf jgħaddu bosta granet qabel ma jintlaħaq il-livell fiss mixtieq. (Ara sezzjoni 5.2)

Dejta minn studji kliniċi jissuġġerixxu li wiehed jista' jirnexxilu jimmaniġġa l-parti l-kbira tal-pazjenti jekk tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm jinżammu taħt 1-20 nanogram/ml. Meta tipprowa tifhem il-livelli fid-demmm shih trid tqis il-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Fil-prattika klinika, l-inqas livelli fid-demmm shih kienu ġeneralment fil-medda ta' bejn il-5 u l-20 nanogram/ml f'dawk li rċewew trapjant tal-fwied u bejn l-10 u l-20 nanogram/ml f'dawk li rċewew trapjant tal-kliewi u tal-qalb kmieni fl-ewwel żmien wara li jkun sar it-trapjant. Matul il-manutenzjoni tal-kura, il-konċentrazzjonijiet fid-demmm kienu ġeneralment fil-medda ta' bejn il-5 u l-15 nanogram/ml f'dawk il-pazjenti li rċewew trapjant tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti li jkollhom indeboliment tal-fwied sever ikun jinħtieġ tnaqqis tad-doża biex ikunu jistgħu jinżammu l-inqas livelli fid-demmm ta' tacrolimus meħtieġa skont il-medda u l-mira rikkmandati.

Indeboliment renali

Billi l-farmakokinetika ta' tacrolimus mhux affettwat mill-funzjoni tal-kliewi (ara taqsima 5.2), m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża. Madankollu minhabba l-potenzjal nefrotossiku ta' tacrolimus wiehed irid jiehu ħsieb u jiċċekkja sewwa kif ikunu qed jaħdmu l-kliewi (li jinkludu wkoll il-konċentrazzjoni tas-serjal serum tal-kreatinina, il-kalkolu ta' kif qed titneħħa l-kreatinina u l-moniterraġġ ta' kemm qed tohrog awrina).

Ir-razza

Meta tqabbel il-pazjenti negri ma' dawk Kawkażi, jista' jkun li jeħtieġu doži oġhla ta' tacrolimus biex jilhq u l-inqas livelli simili.

Sess

M'hemmx evidenza li l-pazjenti rġiel u nisa jeħtieġu doži differenti biex jilhq u l-inqas livelli simili.

Nies anzjani

S'issa m'hemmx evidenza li d-doża f'nies anzjani għandha tkun addattata għalihom.

Popolazzjoni pedjatrika

Ġeneralment, pazjenti pedjatriċi jkollhom bżonn doża bejn 1½-2 aktar għolja minn pazjenti adulti biex jintlaħqu livelli fid-demmm simili.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'tacrolimus ġeneralment jinbada b'mod orali. Jekk ikun meħtieġ, id-doża ta' tacrolimus jista' jinbada billi wiehed jagħti suspenzjoni fl-ilma ta' granijiet Modigraf, b'mezz tubu nasogastriku.

Huwa rikkmandat li d-doża orali ta' kuljum ta' Modigraf tingħata f'zewġ doži (eż. filgħodu u filgħaxija).

Biex jintlaħaq assorbiment massimu mill-ġisem, granijiet tal-Modigraf għandhom ġeneralment jittieħedu fuq stonku vojta jew almenu siegħa qabel jew minn sagħtejn sa tliet sigħat wara l-ikel (ara taqsima 5.2).

Id-doża xierqa bl-inqas numru possibbli ta' qratas għandha tiġi kkalkolata mill-piż tal-ġisem tal-pazjent. Għandhom jintużaw 2 ml ilma (temperatura tal-kamra) ma' kull 1 mg tacrolimus biex tipproduċi suspensjoni (sa massimu ta' 50 ml, skont il-piż tal-ġisem) f'tazza. M'għandhomx jintużaw materjali bi polyvinyl chloride (PVC) (ara taqsima 6.2). Żid il-granijiet mal-ilma u hallat. Mhuwiex irrakkmandat li jintużaw likwidi jew utensili biex jiżvoġta l-qartas. Is-suspensjoni jista' jittella' mill-pazjent b'permezz ta' siringa jew billi wiehed jixorbu direttament. Imbagħad, laħlah it-tazza darba biss bl-istess kwantità ta' ilma u erġa' ixrobha. Is-suspensjoni għandha tittieħed immedjatement wara li tkun ġiet ippreparata.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal tacrolimus jew għal kwalunkwe sustanza oħra mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal makrolidi oħra.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

M'hemmx informazzjoni ta' sigurtà rigward l-użu tal-granijiet ta' Modigraf wara li kien hemm bdil temporanju minn Prograf jew Advagraf f'pazjenti b'mard kritiku.

Modigraf m'għandux jinbidel ma' Advagraf għax differenza klinika rilevanti fil-biodisponibiltà bejn iż-żewġ formulazzjonijiet ma tistax tiġi eskluża. Żbalji mediċinali li jinkludu sostituzzjoni bejn formulazzjonijiet ta' tacrolimus jiġifieri bejn dik ta' ħelsien prolungat u dik ta' ħelsien immedjat b'nuqqas ta' attenzjoni, bla intenzjoni jew b'nuqqas ta' sorveljanza, gew osservati. Dan wassal għal reazzjonijiet avversi serji, li jinkludu rifjut tal-graft, jew reazzjonijiet avversi li jistgħu ikunu il-konsegwenza ta' jew nuqqas ta' espożizzjoni jew espożizzjoni żejda għal tacrolimus. Pazjenti għandhom jinżammu fuq formulazzjoni waħda ta' tacrolimus bid-dożaġġ xieraq ta' kuljum; tibdil bejn il-formulazzjonijiet jew id-dożaġġ għandhom isiru biss taħt osservazzjoni mill-qrib ta' speċjalista tat-trapjanti (ara taqsimiet 4.2 u 4.8).

Matul l-ewwel żmien ta' wara t-trapjant għandhom ikunu ċċekkjati regolarment dawn il-parametri: il-pressjoni tad-demem, l-ECG, il-qagħda viżwali u newroloġika, il-livelli taz-zokkor fid-demem waqt is-sawm, l-elektrolidi (l-aktar il-potassium) testijiet ta' kif qed jiffunzjonaw il-fwied u l-kliewi, il-parametri ematoloġiċi, kemm id-demem jagħqad malajr u d-determinazzjonijiet tal-proteina fil-plażma. Jekk jitfaċċaw bidliet kliniċi rilevanti għandhom jintqiesu xi aġġustamenti fir-regimen immunosuppressiv.

Sustanzi bil-potenzjal għal interazzjoni

Inibituri jew indutturi ta' CYP3A4 għandhom jittiehdu flimkien ma' tacrolimus wara li tkun saret konsulta ma' speċjalista tat-trapjanti biss, minhabba l-potenzjal għal interazzjonijiet tal-mediċina li jirriżultaw f'reazzjonijiet avversi serji inkluż rifjut jew tossiċità (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' CYP3A4

L-użu fl-istess hin ma' inibituri ta' CYP3A4 jista' jżid il-livelli ta' tacrolimus fid-demem, li jista' jwassal għal reazzjonijiet avversi serji, inkluż nefrotossiċità, newrotossiċità u QT imtawwal. Hu rakkomandat li l-użu ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ritonavir, cobicistat, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, clarithromycin jew josamycin) fl-istess hin ma' tacrolimus għandu jiġi evitat. Jekk dan ma jistax jiġi evitat, il-livelli fid-demem ta' tacrolimus għandhom jiġu mħarsa b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-għoti flimkien, taħt is-supervizjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, biex wiehed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, ħalli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinżamm kemm jista' jkun l-istess. Anke l-funzjoni tal-kliewi, l-ECG, inkluż l-intervall QT, u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorajti mill-qrib.

L-aġġustament tad-doża jeħtieġ li jkun ibbażat fuq is-sitwazzjoni individwali ta' kull pazjent. Jista' jkun meħtieġ it-tnaqqis immedjat tad-doża meta tinbeda l-kura. (ara sezzjoni 4.5).

Bl-istess mod, it-twaqqif ta' inibituri ta' CYP3A4 jista' jaffettwa r-rata tal-metaboliżmu ta' tacrolimus, u b'hekk iwassal għal livelli subterapewtiċi ta' tacrolimus fid-demem, u għalhekk jeħtieġ monitoraġġ u supervizjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

Indutturi ta' CYP3A4

L-użu fl-istess hin ma' indutturi ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-livelli ta' tacrolimus fid-demem u potenzjalment iżid ir-riskju ta' riġezzjoni tat-trapjant. Hu rakkomandat li l-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (bħal rifampicin, phenytoin, carbamazepine), fl-istess hin ma' tacrolimus għandu jiġi evitat. Jekk dan ma jistax jiġi evitat, il-livelli fid-demem ta' tacrolimus għandhom jiġu mħarsa b'mod frekwenti, mill-ewwel ftit jiem minn meta sar l-għoti flimkien, taħt is-supervizjoni ta' speċjalista tat-

trapjanti, biex wiehed jagħmel l-aġġustamenti fid-doża ta' tacrolimus, jekk dan ikun xieraq, halli l-espożizzjoni għal tacrolimus tinzamm kemm jista' jkun l-istess. Il-funzjoni tat-trapjant għandha tkun immonitorjata mill-qrib ukoll (ara sezzjoni 4.5).

Bl-istess mod, it-twaqqif ta' indutturi ta' CYP3A4 jista' jaffettwa r-rata tal-metaboliżmu ta' tacrolimus, u b'hekk iwassal għal livelli supraterapewtiċi ta' tacrolimus fid-demm, u għalhekk jehtieġ monitoraġġ u superviżjoni mill-qrib minn speċjalista tat-trapjanti.

P-glikoproteina

Għandha tkun osservata kawtela meta tacrolimus jingħata flimkien ma' mediċini li jinibixxu l-P-glikoproteina, minhabba li tista' sseħħ zieda fil-livelli ta' tacrolimus. Il-livelli ta' tacrolimus fid-demm sħiħ u l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Aġġustament tad-doża ta' tacrolimus jaf ikun meħtieġ (ara t-taqsim 4.5).

Mediċini ta' hxejjex

Ma għandhomx jittieħdu preparazzjonijiet ta' hxejjex li jkollhom il-fexfiex (*Hypericum perforatum*) jew mediċini ta' hxejjex oħra meta jkun qed jittieħed Advagraf minhabba xi riskju ta' interazzjonijiet li jistgħu jwasslu jew għat-tnaqqis kemm fil-konċentrazzjoni fid-demm kif ukoll fl-effett terapewtiku ta' tacrolimus, jew zieda fil-livell ta' tacrolimus fid-demm u riskju ta' Tossicità ta' tacrolimus (ara sezzjoni 4.5)

Ciclosporin u tacrolimus ma għandhomx jingħataw flimkien u għandha tittieħed attenzjoni speċjali meta jingħata tacrolimus lill-pazjenti li qabel kienu jieħdu ciclosporin (ara taqsimiet 4.2 u 4.5).

Interazzjonijiet oħrajn

Għandu jiġi evitat it-teħid ta' ammont kbir ta' potassju, jew diuretici potassium-sparing (ara taqsim 4.5).

Dehru žiediet ta' effetti newrotossiċi meta tacrolimus ingħata flimkien ma' sustanzi li huma magħrufin li għandhom dawn l-effetti (ara taqsim 4.5).

Vaċċinazzjoni

L-immunosuppressanti jistgħu jeffettwaw ir-respons għall-vaċċinazzjoni u għalhekk it-tilqim matul il-kura b' tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. Tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat.

Nefrotossicità

Tacrolimus jista' jirriżulta f'indeboliment tal-funzjoni renali f'pazjenti wara t-trapjant. Indeboliment renali akut mingħajr intervent attiv jista' jipprogrressa għal indeboliment renali kroniku. Pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib minhabba li jista' jkun li jkollu jtnaqqas id-dożaġġ ta' tacrolimus. Ir-riskju ta' nefrotossicità jista' jżied meta tacrolimus jingħata fl-istess ħin ma' mediċini assoċjati man-nefrotossicità (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' tacrolimus fl-istess ħin ma' mediċini magħrufa li għandhom effetti nefrotossiċi għandu jiġi evitat. Meta l-għoti flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat, il-livell minimu ta' tacrolimus fid-demm u l-funzjoni renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u jekk isseħħ nefrotossicità għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis tad-dożaġġ.

Disturbi gastro- intestinali

Perforazzjoni gastro- intestinali ġew irrapportati f' pazjenti ikkurati minn tacrolimus. Billi perforazzjoni gastro-intestinali hija kundizzjoni medika imporatnti li tista twassal għal kundizzjoni li tista tipperikola l- ħajja jew kundizzjoni serja trattament adekwat għandu jiġi ikkunsidrat immedjatament wara li jiġru sintomi jew sinjali suspettużi.

Billi waqt perijodu ta' dijarrea l-livelli ta' tacrolimus fid-demm jistgħu jinbidlu, għandu jsir aktar moniterażġ tal-konċentrazzjoni ta' tacrolimus meta jkun hemm dawn l-episodji tad-dijarrea.

Disturbi fil-qalb

L-ipertrofija ventrikolari jew tas-septum, rapportati bħala Kardjomijopatċi, tfaċċaw f'xi okkażjonijiet rari. Il-parti l-kbira tal-każi huma reversibbli, meta jiġru b'konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta'

tacrolimus fid-demm bil-wisq oghla mill-massimu tal-livelli rikkmandati. Fatturi oħra osservati li žiedu r-riskju ta' dawn il-kondizzjonijiet kliniċi kienu l-mard tal-qalb li kien hemm minn qabel, l-użu tal-kortikosteroidi, il-pessjoni għolja, meta l-fwied jew il-kliewi ma jaħdmux normali, l-infezzjonijiet, l-ilma żejjed, u edema. Għalhekk pazjenti li għandhom riskju għoli, partikularment tfal żgħar u dawk li qed jiehdu immunosuppressjoni sostanzjali għandhom ikunu ċċekkjati, bl-użu ta' proċeduri bħal l-ekokardjografija jew l-ECG qabel u wara t-trapjant (eż. fil-bidu mat-3 xhur u wara mad-9 xhur u t-12-il xahar). Jekk jiżviluppaw xi anormalitajiet irid jintqies it-tnaqqis fid-doża ta' Modigraf jew bidla fil-kura għall-aġent immunosuppressiv iehor. Tacrolimus jista' jtawwal l-intervall QT jista jikkaġuna *Torsades de Pointes*. Għandha tittiehed prekawzjoni speċjali f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għal QT imtawwal, Falliment kongestiv tal- qalb, bradiaritmija u abnormalita fl-elektroliti . Għandu jkun hemm attenzjoni f'dawk il- pazjenti. jew jista' jkollhom il-Congenital Long QT Syndrome jew kisbu QT imtawwal jew pazjenti li jiehdu mediċini oħrajn f'daqqa li huma magħrufa li itaqqlu l-intervall tal-QT, igieghelu abnormalita fl-elektroliti jew huma magħrufa li iżidu l- sspozizzjoni għal tracolimus.(Ara sezzjoni 4.5)

Disturbi limfoproliferattivi u malinji

Pazjenti li qed jiehdu tacrolimus deħru li žviluppaw disturbi limfoproliferattiv marbutin mal-Epstein Barr Virus (EBV) (ara taqsima 4.8). Tahlita ta' immunosuppressivi bħalma huma antikorpori antilimfocitiċi (eż. basiliximab, daclizumab), mogħtija flimkien ikabbru r-riskju tad-disturbi limfoproliferattivi marbutin mal-EBV. Pazjenti negattivi għall-EBV-Kapsida Antigena Virali (VCA) deħru li žiedu r-riskju li jiżviluppaw dawn id-disturbi limfoproliferattiv. Għaldaqstant, f'dan il-grupp ta' pazjenti, trid l-ewwel tkun aċcertata s-seroloġija EBV-VCA qabel ma tibda l-kura b' Modigraf. Matul il-kura għandu jsir monitoraġġ akkurat bil-EBV-PCR. L-EBV-PCR pożittiv jista' jdum għal xhur shaħ u minnu nnifsu mhux indikattiv tal-marda limfoproliferattiva jew tal-limfoma.

Bħal fil-każ ta' komponenti potenti immunosuppressivi oħra, mhux magħruf x' riskju jista' jkun hemm ta' kanċer sekondarju (ara taqsima 4.8).

Minhabba l-potenzjal tar-riskju ta' tibdil malinn fil-ġilda, kif jagħmlu agenti oħra immunosuppressivi, l-espozizzjoni għax-xemx jew għad-dawl UV għandha tkun limitata billi jintlibsu hwejjeġ protettivi u jintuża dlik b'fattur protettiv qawwi.

Infezzjonijiet li jinkludu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti kkurati b'immunosuppressanti, inkluż Modigraf huma f'riskju akbar għal infezzjonijiet li jinkludu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali) bħal infezzjoni b'CMV, virus BK u lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata ma' virus JC. Il-pazjenti huma wkoll f'riskju akbar ta' infezzjonijiet b'epatite virali (eżempju, l-epatite B u r-riattivazzjoni Ċ u l-infezzjoni de novo, kif ukoll l-epatite E, li tista' ssir kronika). Dawn l-infezzjonijiet huma spiss relatati ma' tagħbija immunosuppressiva totali għolja u jistgħu jwasslu għal kundizzjonijiet serji jew fatali, inkluż rifjut tat-trapjant, li t-tobba għandhom jikkunsidraw fid-dijanjozi differenzjali f'pazjenti immunosoppressi b'funzjoni epatika jew renali indebolita jew b'sintomi newroloġiċi. Il-prevenzjoni u l-immaniġġjar għandhom ikunu skont il-gwida klinika xierqa.

Saru rapporti li pazjenti ttrattati b'tacrolimus jiżviluppaw is-sindrome tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). Jekk il-pazjenti li jiehdu tacrolimus jippreżenataw b'sintomi li jindikaw PRES bħal uġiġħ ta' ras, status mentali mibdul, puplesija u disturbi fil-viżta, għandha ssir proċedura radjoloġika (eż. MRI). Jekk issir dijanjozi ta' PRES, huwa rrakkomandat kontroll adegwat tal-pessjoni tad-demm u tal-puplesija u waqfien minnufih ta' tacrolimus sistemiku. Ħafna pazjenti jirkupraw għal kollox wara li jittieħdu miżuri xierqa.

Disturbi fl-ghajnejn

Disturbi fl-ghajnejn, li kultant iwasslu għal telf tal-vista, ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tacrolimus. Xi każijiet irrappurtaw li dawn għaddew meta saret bidla għal immunosoppressjoni alternattiva. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jirrapurtaw bidliet fl-akutezza tal-vista, bidliet fil-vista tal-kulur, vista mċajpra, jew difett fil-kamp viżiv, u f'tali każijiet, hija rakkomandata evalwazzjoni minnufih b'riferiment għal oftalmologu kif xieraq.

Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor

Każijiet ta' apłasija pura taċ-ċelluli ħomor ġew irrapurtati f'pazjenti li kienu qeġhdin jiehdu kura bit-tacrolimus. Il-pazjenti kollha kellhom riskju għall-apłasija pura taċ-ċelluli ħomor bħal per eżempju infezzjoni bil-parvovirus B19, il-mard ieħor li jkollhom jew kienu qed jiehdu diversi mediċini oħra assoċjati ma' apłasija pura taċ-ċelluli ħomor.

Populazzjonijiet speċjali

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti mhux Kawkażi kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju immunologiku elevat (per. eż. ritrapjant, evidenza ta' panel reattiv ta' antikorpi,(PRA)).

F'pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-fwied jista' ikun li jihtieġu tnaqqis tad-doża (ara taqsima 4.2).

Eċċipjenti

Minħabba li l-granijiet ta' Modigraf, fihom lactose, pazjenti li jkollhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza ta' galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew ma jassorbux tajjeb glucose - galactose ma' għandhomx jiehdu din il-mediċina. Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet metabolici

Tacrolimus li hu disponibbli fis-sistema jimmetabolizza bil-CYP3A4 tal-fwied. Hemm ukoll evidenza ta' metabolizmu gastrointestinali bil-CYP3A4 fil-ħajt intestinali. L-użu ta' prodotti mediċinali flimkien ma' mediċini ta' hxejjex magħrufa li jinibixxu jew jinduċu l-CYP3A4 jistgħu jaffettwaw il-metabolizmu ta' tacrolimus u allura jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' tacrolimus fid-dem. Bl-istess mod, it-twaqqif ta' prodotti bħal dawn jew mediċina tal-hxejjex jistgħu jaffettwaw r-rata tal-metabolizmu ta' tacrolimus u b'hekk jaffettwaw il-livelli ta' tacrolimus fid-dem.

Studji farmakokinetici wrew li ż-żieda fil-livelli ta' tacrolimus fid-dem meta nġhata flimkien ma' inibituri CYP3A4 hi fil-biċċa l-kbira riżultat taż-żieda fil-bijodisponibiltà orali ta' tacrolimus minħabba l-inibizzjoni tal-metabolizmu gastrointestinali. L-effett fuq il-moġhdija epatika mhux daqshekk kbir.

Huwa rrakkomandat ħafna li jkunu ċċekkjati mill-qrib l-livelli ta' tacrolimus fid-dem taħt is-supervizzjoni ta' speċjalista tat-trapjanti, kif ukoll li tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-impjant, QT imtawwal (bl-ECG), il-funzjoni renali u effetti sekondarji oħra inkluża n-newrotossicità, kull meta tacrolimus jintuża flimkien ma' sustanzi li jista' jkollhom il-potenzjal li jibdlu il-metabolizmu ta' CYP3A4, u biex jaġġustaw jew jinterrompu d-doża ta' tacrolimus sewwa ħalli tinżamm l-espożizzjoni ta' tacrolimus simili (ara taqsimiet 4.2 u 4.4). Bl-istess mod, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jużaw tacrolimus flimkien ma' diversi sustanzi li jaffettwaw CYP3A4 billi l-effetti fuq l-espożizzjoni ta' tacrolimus jista' jkun aktar ippronunzjat jew bil-kontra.

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus huma elenkati fit-tabella hawn taħt. L-eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhumiex intenzjonati li jkunu inklussivi jew komprensivi u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tingħata flimkien ma' tacrolimus għandha tkun ikkonsultata għal informazzjoni relatata mar-rotta tal-metabolizmu, il-moġhdijiet ta' interazzjoni, ir-riskji potenzjali, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittieħdu fir-rigward tal-ġhoti flimkien ta' mediċini differenti.

Prodotti mediċinali li għandhom effetti fuq tacrolimus

Klassi jew Isem tal-Mediċina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-mediċina	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ġhoti fl-istess hin
Il-grapefrut jew il-meraq tal-grapefrut	Jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-dem shiħ u jżid ir-riskju	Evita l-grapefrut jew il-meraq tal-grapefrut

Klassi jew Isem tal-Medicina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-medicina	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti fl-istess hin
	ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) [ara sezzjoni 4.4].	
Ciclosporin	Jista' jgholli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih. Jistghu wkoll jinholqu effetti sinergistiċi/addittivi nefrotossici.	L-użu ta' ciclosporin ma' tacrolimus fl-istess hin ghandu jiġi evitat [ara sezzjoni 4.4].
Prodotti magħrufa li għandhom effetti nefrotossici jew newrotossici: aminoglycosides, inibituri ta' gyrase, vancomycin, sulfamethoxazole + trimethoprim, NSAIDs, ganciclovir, acyclovir, amphotericin B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Jistghu jenfasizzaw l-effetti nefrotossici jew newrotossici ta' tacrolimus.	L-użu ta' tacrolimus fl-istess hin ma' medicini li huma magħrufa li għandhom effetti nefrotossici għandu jiġi evitat. Meta l-ghoti flimkien ma' jkunx jista' jiġi evitat, immonitorja l-funzjoni tal-kliwi u effetti sekondarji oħra u aġġusta d-doża ta' tacrolimus jekk meħtieġ.
Inibituri qawwija ta' CYP3A4: aġenti antifungali (eż. ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), l-antibijotiċi makrolidi (eż. telithromycin, troleandomycin, clarithromycin, josamycin) inibituri ta' HIV protease (eż. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inibituri ta' HCV protease (eż. telaprevir, boceprevir, u l-kombinazzjoni ta' ombitasvir ma' paritaprevir flimkien ma' ritonavir, meta użati ma' jew mingħajr dasabuvir), nefazodone, il-potenzjatur farmakokinetiku cobicistat, u l-inibituri ta' kinase idelalisib, ceritinib. Ġew osservati anke interazzjonijiet qawwija bl-antibijotiku-makrolidi erythromycin.	Jista' jgholli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) li jirrikjedu monitoraġġ mill-qrib [ara sezzjoni 4.4] Jistghu jseħhu żidiet mghaġġla u qawwija fil-livelli ta' tacrolimus, sa minn 1-3 ijiem wara l-ghoti flimkien, minkejja t-tnaqqis immedjat tad-doża ta' tacrolimus. L-esponiment għal tacrolimus b'mod globali jista' jżidied > 5 darbiet. Meta jingħata flimkien ma' kombinazzjonijiet b'ritonavir, l-esponiment għal tacrolimus jista' jżidied b'> 50 darba. Kważi kull pazjent ikun jeħtieġ tnaqqis fid-doża ta' tacrolimus u jista' jkun li tkun meħtieġa interruzzjoni temporanja ta' tacrolimus ukoll. L-effett fuq il-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm jista'	Huwa rakkomandat li l-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat. Jekk l-ghoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 ma' jstax jiġi evitat, ikkunsidra taqbeż id-doża ta' tacrolimus dakinhar li jinbeda l-użu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4. Erga' ibda tacrolimus il-ġurnata ta' wara b'doża mnaqqa abbażi tal-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm. Il-bidliet fid-doża ta' tacrolimus u/jew fil-frekwenza tad-doża għandhom isiru skont l-individwu u għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ abbażi tal-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus, li għandhom jiġu evalwati fil-bidu, għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul il-kura (sa minn wara l-ewwel ftit jiem) u kif ukoll għandhom jerggħu jiġu evalwati waqt u wara li jkun tlesta l-użu tal-inibitur ta' CYP3A4. Mat-tlestija, id-doża u l-frekwenza tad-doża għandhom xierqa ta' tacrolimus għandhom ikunu ggwidati mill-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal, u effetti sekondarji oħra mill-qrib.

Klassi jew Isem tal-Medicina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-medicina	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti fl-istess hin
	jibqa' ghal diversi jiem wara li jkun sar l-ghoti flimkien.	
<p>Inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A4:</p> <p>agħenti antifungali (eż. fluconazole, isavuconazole, clotrimazole, miconazole), antibijotiċi makrolidi (eż. azithromycin), imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju (eż. nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazol, ethinylestradiol, lansoprazole, omeprazole, l-antivirali kontra HCV elbasvir/grazoprevir u glecaprevir/pibrentasvir, l-antivirali kontra CMV letermovir, u l-inibituri kontra tyrosine kinase nilotinib, crizotinib u imatinib u medicini ta' hxejjex (Ċiniżi) li fihom estratti ta' <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) [ara sezzjoni 4.4]. Jista' jkun hemm zieda mgħagħla fil-livell ta' tacrolimus.</p>	<p>Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih b'mod frekwenti, wara l-ewwel ftit jiem ta' meta jibda l-ghoti flimkien. Naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal u effetti sekondarji oħra mill-qrib.</p>
<p>Dawn is-sustanzi li se nsemmu wrew <i>in vitro</i> li huma inibituri potenzjali tal-metaboliżmu ta' tacrolimus: bromocriptine, cortisone, dapsone, ergotamine, gestodene, lidocaine, mephenytoin, midazolam, nilvadipine, norethisterone, quinidine, tamoxifen</p>	<p>Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal) [ara sezzjoni 4.4].</p>	<p>Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni renali, l-ECG għal QT imtawwal u effetti sekondarji oħra mill-qrib.</p>
<p>Indutturi qawwija ta' CYP3A4:</p> <p>rifampicin, phenytoin carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotane jew St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm shih u jzid ir-riskju ta' riġezzjoni [ara sezzjoni 4.4].</p> <p>L-effett massimu fuq il-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demmm jista' jinkiseb 1-2 ġimgħat wara l-ghoti flimkien. L-effett jista' jdum sa 1-2 ġimgħat wara li titlesta l-kura.</p>	<p>Huwa rakkomandat li l-użu fl-istess hin għandu jiġi evitat. Jekk ma jistax jiġi evitat, il-pazjenti jista' jkun li jkunu jehtieġu zieda fid-doża ta' tacrolimus. Il-bidliet fid-doża ta' tacrolimus għandhom isiru skont l-individwu u għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ abbażi tal-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus, li għandhom jiġu evalwati fil-bidu, għandhom jiġu mmonitorjati b'mod frekwenti matul il-kura (sa minn wara l-ewwel ftit jiem), kif ukoll għandhom jergħu jiġu evalwati waqt u wara li jkun tlesta l-użu tal-induttur ta' CYP3A4. Wara li jkun tlesta l-użu tal-induttur ta' CYP3A4, jista' jkun li d-doża ta' tacrolimus tkun teħtieġ tigi</p>

Klassi jew Isem tal-Medicina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-medicina	Rakkomandazzjonijiet rigward l-għoti fl-istess hin
		aġġustata b' mod gradwali. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Indutturi moderati ta' CYP3A4: metamizole, phenobarbital, isoniazid rifabutin, efavirenz, etravirine, nevirapine; indutturi dgħajfa ta' CYP3A4: flucloxacillin	Jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni [ara sezzjoni 4.4].	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u jżid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Cannabidiol (inibitur tal-P-gp)	Kien hemm rapporti ta' livelli oghla ta' tacrolimus fid-demmm waqt l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' cannabidiol. Dan jista' jkun minħabba l-inibizzjoni tal-P-glikoproteina intestinali, li twassal għal żieda fil-bijodisponibbiltà ta' tacrolimus.	Tacrolimus u cannabidiol għandhom jingħataw flimkien b'kawtela, b' monitoraġġ mill-qrib għal effetti sekondarji. Immonitorja l-koncentrazzjonijiet minimi ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u aġġusta d-doża ta' tacrolimus jekk ikun meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Prodotti magħrufa li għandhom affinità kbira mal-proteini tal-plażma, eż: NSAIDs, antikoagulanti orali, antidiabetiċi orali	Tacrolimus jehel b' mod estensiv mal-proteini tal-plażma. Għandhom jiġu kkunsidrati l-interazzjonijiet possibbli ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li għandhom affinità kbira mal-proteini tal-plażma.	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2].
Aġenti prokinetiċi: metoclopramide, cimetidine u magnesium-aluminium-hydroxide	Jista' jgħolli l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi serji (eż. newrotossicità, QT imtawwal).	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u naqqas id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja għall-funzjoni renali, għal QT imtawwal bl-ECG u għal effetti sekondarji oħra mill-qrib.
Doži ta' manteniment bil-kortikosteroidi	Jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u jżid ir-riskju ta' riġezzjoni [ara sezzjoni 4.4].	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u jżid id-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn [ara sezzjoni 4.2]. Immonitorja l-funzjoni tal-impjant mill-qrib.
Doża għolja ta' prednisolone jew methylprednisolone	Jista' jkollha impatt fuq il-livelli ta' tacrolimus fid-demmm (żieda jew tnaqqis) meta tingħata flimkien ma' kura għal riġezzjoni akuta.	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn.
Terapija antivirali b'azzjoni diretta (DAA – direct-acting antiviral)	Jista' jkollu impatt fuq il-farmakokinetika ta' tacrolimus minħabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija b'DAA, f'relazzjoni mat-tneħħija tal-virus HCV. Jista' jkun	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet tal-inqas livelli ta' tacrolimus fid-demmm sħiħ u rranġa d-doża ta' tacrolimus jekk hemm bżonn biex taċċerta l-effikaċja klinika u s-sigurtà kontinwa.

Klassi jew Isem tal-Medicina/Sustanza	Effett ta' interazzjoni tal-medicina	Rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti fl-istess hin
	hemm tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-demm. Madankollu, il-potenzjal ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 ta' xi DAAs jista' jikkontrobatti dak l-effett jew iwassal ghal livelli oghla ta' tacrolimus fid-demm.	

Peress li t-trattament b'tacrolimus jista' jkun assoċjat ma' iperkalemija, jew jista' jzid iperkalemija li tkun hemm minn qabel, għandhom jiġu evitati t-tehid ta' ammont kbir ta' potassju, jew dijuretiċi li jippreservaw il-potassju (eż. amiloride, triamterene, jew spironolactone) (ara sezzjoni 4.4). Għandu jkun hemm kawtela meta tacrolimus jingħata flimkien ma' sustanzi oħra li jzidu l-potassju fis-serum, bħal trimethoprim u cotrimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole), peress li trimethoprim huwa magħruf li jaġixxi bħala dijuretiku li jippreserva l-potassju bħal amiloride. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-potassju fis-serum.

L-effett ta' tacrolimus fuq il-metabolizmu ta' prodotti mediċinali oħra

Tacrolimus hu magħruf bħala inibitur ta' CYP3A4; għaldaqstant, l-użu ta' tacrolimus flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jiġu metabolizzati b' CYP3A4 jista' jeffettwa l-metabolizmu ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Il-half life ta' ciclosporin titwal meta flimkien miegħu jingħata tacrolimus. Jistgħu wkoll jinholqu effetti sinerġistiċi/addittivi nefrotossiċi. Għal dawn ir-raġunijiet mhux rikkmandat li ciclosporin u tacrolimus jingħataw flimkien, u wiehed għandu joqgħod attent meta jingħata tacrolimus lill-pazjenti li qabel ikunu ħadu ciclosporin (ara taqsimiet 4.2 and 4.4).

Tacrolimus wera li jgħolli l-livelli ta' phenytoin fid-demm.

Billi tacrolimus jista' jnaqqas it-tneħħija ta' kontraċettivi bażati fuq steroidi u jwassal għal espożizzjoni ormonali akbar, għandha tittiehed attenzjoni speċjali meta wiehed jiġi biex jieħu deċiżjonijiet dwar kontraċettivi.

Hemm ftit għarfien dwar l-interazzjoni bejn tacrolimus u statini. L-informazzjoni klinika li hawn, tagħti x' tifhem li l-farmakokinetika ta' statini ġeneralment ma tinbidilx bil-koamministrazzjoni ta' tacrolimus.

Informazzjoni mill-animals turi li tacrolimus jista' potenzjalment inaqqas din it-tneħħija u jzid il-half life ta' pentobarbital u phenazone.

Mycophenolic acid. Wiehed għandu joqgħod attent meta jaqleb it-terapija kombinata minn ciclosporin, li jinterferixxi maċ-ċirkolazzjoni enterepatika ta' mycophenolic acid, għal tacrolimus, li huwa nieqes minn dan l-effett, għax dan jista' jirriżulta f'bidliet fl-esponiment għal mycophenolic acid. Mediċini li jinterferixxu maċ-ċiklu enterepatiku ta' mycophenolic acid għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-livell ta' mycophenolic acid fil-plażma u l-effikaċja tiegħu. Il-monitoraġġ terapewtiku tal-medicina ta' mycophenolic acid jista' jkun xieraq meta taqleb minn ciclosporin għal tacrolimus jew bil-maqlub.

L-immunosuppressanti jistgħu jeffettwaw ir-respons għall-vaċċinazzjoni u għalhekk it-tilqim matul il-kura b'tacrolimus jista' jkun inqas effettiv. Tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat (ara taqsimi 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tagħrif mill-bniedem juri li tacrolimus jaqsam il-placenta. Tagħrif limitat minn pazjenti ta' trapjanti ta' organi ma juri ebda zieda fir-riskju ta' rejazzjonijiet avversi fuq it-tqala u fuq ir-riżultat tat-tqala bil-kura ta' tacrolimus meta mqabbel ma' prodotti oħra mediċinali immunosuppressivi.

Madankollu, każijiet ta' abort spontanju ġew irrapportati. Sa llum, m'hemm l-ebda tagħrif epidemjologiku rilevanti ieħor. Il-kura b'tacrolimus għandha tintqies fin-nisa tqal, meta ma hemmx alternattiva oħra sigura u meta l-benefiċċji maħsuba jiġġustifikaw il-potenzjal tar-riskju lill-fetu. F'każ

ta' espożizzjoni *in utero*, monitoraġġ tat-tarbija mwielda għal xi effetti avversi potenzjali ta' tacrolimus huwa rikkmandat (speċjalment effetti fuq il-kliwi). Hemm ir-riskju tat-twelid qabel iż-żmien (< 37 ġimgħa)(inċidenza ta' 66 minn 123 twelid jiġifieri 53.7%; iżda t-tagħrif wera li l-maġġoranza tat-trabi mwielda kellhom piż normali għaž-żmien ta' ġestazzjoni kif ukoll lit-tarbija mwielda ikollha l-iperkalemija, (inċidenza ta' 8 minn 111 il-tarbija mwielda, jiġifieri. 7.2 %) li madankollu tinnormalizza ruħha spontanjament. Fil-firien u l-fniek, tacrolimus ikkawża tossiċità embrijofetali f' dożaġġ li wera t-tossiċità materna. (ara taqsima 5.3). Tacrolimus affetwa il-fertilita tal-firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Tagħrif mill-bniedem juri li tacrolimus hu eliminat fil-halib tas-sider. Billi ma jistgħux jiġu esklużi effetti ħżiena fit-trabi tat-twelid, in-nisa ma għandhomx iredgħu meta jkunu qed jieħdu tacrolimus.

Fertilità

Fil-firien irġiel, deher li kien hemm nuqqas fl-għadd u moviment ta' sperma, b'effett negattiv fuq il-fertilità (ara taqsima 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tacrolimus jista' jikkaguna diffikultajiet newroloġiċi u fil-vista. Dawn l-effetti jistgħu jikbru jekk tacrolimus jingħata mal-alkoħol

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' tacrolimus (Modigraf) fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Bosta drabi diffiċli tistabbilixxi l-profil tar-reazzjonijiet kuntrarji assoċjati mal-aġenti immunosuppressivi minhabba l-marda li tkun u d-diversi prodotti mediċinali użati flimkien għaliha.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati (>10% tal-pazjenti) kienu roghda, indeboliment renali, kondizzjonijiet iperglicemiċi, dijabete, iperkalemija, infezzjonijiet, pressjoni għolja u nuqqas ta' rqad.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tal-effetti mhux mixtieqa hija definita kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponnibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Kif inhu magħruf li jiġri b'aġenti qawwija immunosuppressivi qawwija oħra, il-pazjenti li jieħdu tacrolimus ġeneralment ikunu f'riskju akbar li jieħdu infezzjonijiet (virali, batteriċi, fungali, protozoali). Jista' jkun li l-infezzjonijiet li jkunu ġa hemm isiru aktar gravi. Jistgħu jitfaċċaw kemm infezzjonijiet ġeneralizzati kif ukoll lokalizzati.

Każijiet ta' infezzjoni b'CMV, nefropatija assoċjata ma' virus BK, kif ukoll każijiet ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) assoċjata ma' virus JC, ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'immunosuppressanti, inkluż Modigraf.

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Pazjenti li qed jieħdu kura immunosuppressiva għandhom riskju akbar li jiżviluppaw tkabbir malinn. Marbuta mal-kura b'tacrolimus ġew rrapportati neoplażmi beninji kif ukoll malinji li jinkludu disturbi limfoproliferattivi assoċjati ma' EBV kif ukoll tkabbir malinn fil-ġilda.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

komuni: anemija, tromboċitopenija, lewkopenija, analiżi anormali taċ-ċelluli homor tad-demem, lewkoċitoži,

mhux komuni: koagulopatite, panċitopenija, newtrogenija, analiżi tal-koagulazzjoni u tad-dmija anormali
rari: tromboċitopenia trombotika purpura, ipoprotrombinemija, mikroanġjopatija trombotika
mhux magħruf: aplasija pura taċ-ċelluli ħomor, agranuloċitosi, anemija himolitika, newtrogenija bid-deni

Disturbi fis-sistema immuni

F'pazjenti jiehdu tacrolimus deħru reazzjonijiet allergiċi u anafilaktojdi (ara taqsima 4.4).

Disturbi fis-sistema endokrinarja

rari: Irsutiżmu

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

komuni ħafna: dijabete, kondizzjonijiet ipergliċemiċi, iperkalemija
komuni: anoressija, aċidożi metabolika, anormalitajiet elektroliti oħra, iponatremija, fluwidu żejjed, iperuriċemija, ipomagnesemija, ipokalemija, ipokalcemija, nuqqas ta' aptit, iperkolesterolemija, iperlipidemija, ipertrigliceridemija, ipofosfatemija
mhux komuni: deidrazzjoni, ipogliċemija, ipoprottenemija, iperfosfatemija

Disturbi psikjatriċi

komuni ħafna: *insomnia* (nuqqas ta' rqađ)
komuni: konfużjoni u diżorjentament, depressjoni, sintomi ta' ansjetà, alluċinazzjonijiet, disturbi mentali, burdata depressiva, disturbi u taqlib fil-burdata, ħmar il-lejl
mhux komuni: disturbi psikotiċi

Disturbi fis-sistema nervuża

komuni ħafna: uġiġħ ta' ras, roġħda,
komuni: disturbi fis-sistema nervuża, attakk ta' puplesija, disturbi meta f' sensik, newropatiji periferali, sturdamenti, parestesija u disestesija, nuqqas ta' ħila fil-kitba
mhux komuni: enċefalopatija, emorragiji fis-sistema nervuża ċentrali u aċċidenti ċerebrovaskolari, kōma, anormalitajiet fil-lingwa u d-diskors, paralizi u pareži, amneżija
rari: ipertonija
rari ħafna: mijastenija
mhux magħruf: sindrome tal-enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Disturbi fl-ġħajnejn

komuni: disturbi fl-ġħajnejn ,viżjoni mċajpra, fotofobija
mhux komuni: katarretti
rari: ġħama
mhux magħruf: newropatija ottika

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

komuni: tisfir
mhux komuni: ipoakusis
rari: turxien newrosensorju
rari ħafna: smiġħ difettuż

Disturbi fil-qalb

komuni: disturbi iskemiku fl-arterji koronarji, takikardija
mhux komuni: waqfien tal-qalb, aritmia ventrikolari u waqfien kardijaku, aritmja supraventrikolari, kardjomijopatite, investigazzjonijiet anormali tal-ECG, ipertrofija ventrikolari, palpatazzjonijiet, taħbit anormali tal-qalb u investigazzjonijiet anormali tal-polz
rari: effużjoni perikardjali

rari ħafna: ekokardjogramma anormali , ekokardjogramma bil-QT imtawwal, *Torsades de Pointes*.

Disturbi vaskulari

komuni ħafna: pressjoni għolja
komuni: inċidenti trombemboliċi u iskemiċi, disturbi vaskulari ipotensivi, emorraġija, disturbi vaskulari periferiċi
mhux komuni: trombożi fonda ġol-vini fir-riġel, xokk, infart

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

komuni: disturbi parenkimali pulmonari, dispnoea, effuzzjoni pleurali, sogħla, faringite, kongestjoni tal-immieher u infjammazzjonijiet
mhux komuni: nuqqasijiet respiratorji, taħwid fil-kanal tan-nifs, aźma
rari: sindrome ta' gheja respiratorja akuta

Disturbi gastro-intestinali

komuni ħafna: dijarrea, dardir
komuni: sintomi u sinjali gastrointestinali, riġettar, uġiġh gastrointestinali u addomenali, kondizzjonijiet gastrointestinali infjammatorji, emorraġiji gastrointestinali, ulċerazzjonijiet u perforazzjonijiet gastrointestinali, axxite, stomatite u ulċerazzjoni, kostipazzjoni, sintomi u sinjali dispeptiċi, uġiġh ta' gas fl-istonku, nefħa u tkabbir, purgar maħlul
mhux komuni: pankreatite akuta u kronika, peritonite, žieda tal-amylase fid-dem, ileus paralitiku, marda ta' rifluss gastrosofaġeali, dewmin fl-iżvojtgar gastriku
rari: pseudocista pankratika, subileus

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

komuni: disturbi fil-kanal tal-marrara, ħsara epatoċellulari u epatite, kolestaži u suffejra
rari: marda tal-vina magħluqa fil-fwied, trombożi tal-arterja epatika
rari ħafna: waqfien funzjonali tal-fwied

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

komuni: raxx, ħakk, alopeċja, akne, žieda fl-għaraq
mhux komuni: dermatite, fotosensittività
rari: nekroliži tossika tal-ġilda (*Lyell's syndrome*)
rari ħafna: sindrome Stevens Johnson

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-tessuti konnetivi

komuni: artralġija, uġiġh fid-dahar, krampi muskolari, uġiġh fis-saqajn u d-dirġhajjn,
mhux komuni: disturbi fil-ġogi

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

komuni ħafna: indeboliment renali
komuni: waqfien funzjonali tal-kliewi, waqfien funzjonali tal-kliewi akut, nefropatija tossika, nekroži tubulari tal-kliewi, anormalitajiet urinarji, oliguriya, sintomi tal-bużżieqa u tal-kanal tal-awrina
mhux komuni: sindrome uremika emolitika, anuria
rari ħafna: nefropatite, ċistite emorraġika

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

mhux komuni: uġiġh mestrwali u fsad fl-utru

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

komuni: disturbi tad-deni, uġiġh u skonfort, kondizzjonijiet asteniċi, edema, taqlib fit-temperatura tal-ġisem žieda tal-alkaline phosphatase fid-dem, žieda fil-piż

mhux komuni: tinqis fil-piż, mard qisu influwenza, žieda tal-lactate dehydrogenase fid-demm, thossok abnormali, diversi organi ma jaħdmux, sensazzjoni ta' pressjoni fuq is-sider, intolleranza tat-temperatura
rari: wqigh, ulčera, sider magħfus, tnaqqis fil-mobbiltà, għatx,
rari ħafna: tessut xaħmi miżjud

Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura

komuni: disfunzjoni tat-trapjant primarju

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Kien hemm bosta każi aċċidentali rapportati ta' doża eċċessiva b'tacrolimus; is-sintomi kienu jinkludu roġħda, uġiġħ ta' ras, dardir u riġettar, infezzjonijiet, urtikarja, letarġija u žiediet fl-urea nitrogen tad-demm, konċentrazzjonijiet ta' kreatinina fis-serum u fil-livelli ta' alanine aminotransferase.

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għall-kura ta' tacrolimus. Jekk ikun hemm każ ta' doża eċċessiva, għandha ssir kura simptomatika u jittieħdu passi ġenerali biex jgħinu.

Huwa antiċipat li tacrolimus ma jkunx dijalisibbli ibbażat fuq piż molekulari għoli, fis-solubbiltà likwida fqir u r'rabta estensiva eritrokita u proteina plażmatika tiegħu. F'xi każi iżolati ta' pazjenti li kellhom livelli għolja fil-plażma, il-hemofiltrazzjoni jew id-dijafiltrazzjoni kienu effettivi biex inaqqsu l-konċentrazzjonijiet tossiċi. F'każi ta' intossikazzjoni orali, tindif gastriku u/jew l-użu ta' assorbenti (bħalma hu l-faħam attiv) jistgħu jgħinu, jekk jintużaw ftit wara li jkun ittieħed.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD02

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Fil-livell molekulari, l-effetti ta' tacrolimus jidhru li jibdedu billi jingħaqdu ma proteina ċistolika (FKBP12) li hi responsabbli għall-akkumulazzjoni intracellulari tat-taħlita. Il-kumpless FKBP12-tacrolimus speċifikament u kompetittivament jingħaqdad ma' u jinibixxi l-kalcinewrina, li jwassal għall-inibizzjoni tal-moġħdijiet trans duktali tas-sinjal tat-T-cell, u li hi dipendenti fuq il-kalċjum. B'dan il-mod iżżomm it-transkrizzjoni ta' sett ta' ġene limfokini diskreti.

Tacrolimus hu aġent immunosuppressiv qawwi ħafna u wera attivitá fl-esperimenti kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*.

B' mod partikolari tacrolimus iwaqqaf il-formazzjoni ta' limfoċiti ċitotossiċi, li huma ġeneralment responsabbli għar-riġezzjoni tat-trapjant. Tacrolimus jissopprimi l-attivazzjoni tat-T-cell u t-tixrid tal-B-cell li hu dipendenti fuq it-T-helper-cell, kif ukoll il-formazzjoni ta' limfokini (bħal l-interlewkini 2, -3, u l- γ -interferon) u l-espressjoni tar-reċettur interlewkin-2.

Effikaċja klinika u s-sigurtà ta' tacrolimus moġħti darbtejn kuljum fi trapjani ta' organi primarji ohra

Fi studji prospettivi pubblikati, tacrolimus orali (mġħoti bħala Prograf) kien investigat bħala immunosuppressant primarju f'bejn wieħed u iehor 175 pazjent wara trapjant tal-pulmun, f'475 pazjent wara trapjant tal-pankreas u f' 630 pazjent wara trapjant intestinali. Kollox ma' kollox, il-profil sigur ta' tacrolimus orali li deher pubblikat f'dawn l-istudji kien simili għal dak li deher fl-istudji l-kbar, fejn tacrolimus intuża bħala kura primarja għat-trapjanti tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb. L-effikaċja tal-akbar studji ta' riżultati f'kull indikazzjoni qegħdin imqassra hawn taħt.

Trapjant tal-pulmun

Sadattant l-analizi ta' studju reċenti minn diversi ċentri kien dwar 110 pazjenti li bl-addoċċ ta' 1:1 inghataw jew tacrolimus jew ciclosporin. Tacrolimus inbeda bħala doża infuża kontinwa fil-vini ta' minn 0.01 għal 0.03 mg/kg/kuljum u ngħata tacrolimus orali b'doża ta' minn 0.05 sa 0.3 mg/kg/kuljum. Fl-ewwel sena wara t-trapjant kienu rappurtati inqas każi ta' episodji fejn kien hemm riġezzjoni akuta għal tacrolimus kontra pazjenti li ħadu ciclosporin (11.5% kontra t-22.6%) u inqas inċidenza ta' riġezzjoni kronika, is-sindrome bronkolite obliterans (2.86% versus 8.57%). F'sena kien hemm rata ta' 80.8% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus u 83% fil-grupp li ħadu ciclosporin.

Studju ieħor 'randomised' kien jinkludi 66 pazjent li ħadu tacrolimus kontra s-67 pazjent li ħadu ciclosporin. Tacrolimus inbeda bħala infużjoni kontinwa għol-vini b'doża ta' 0.025 mg/kg/kuljum u tacrolimus orali inghata f'doża ta' 0.15 mg/kg/kuljum b'aġġustamenti wara fid-doża biex jilhq u l-inqas livelli ta' minn 10 sa 20 nanogram/ml. F'sena kien hemm 83% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus u 71% fil-grupp li ħadu ciclosporin, fit-tieni sena kien hemm rispettivament 76% u 66% li għexu. Episodji ta' riġezzjoni akuta għal kull 100 jum-pazjent kienu numerikament inqas f'dawk li ħadu tacrolimus (0.85 episodji) milli dawk tal-grupp li ħadu ciclosporin (1.09 episodji). Bronkjalite obliterativa żviluppat f' 21.7% tal-pazjenti tal-grupp li ħadu tacrolimus meta mqabbla mat-38.0% tal-pazjenti li kienu fil-grupp ta' ciclosporin ($p = 0.025$). Sinifikattiv il-fatt li kien hemm aktar pazjenti li ħadu ciclosporin ($n = 13$) li kellhom jaqilbu għal tacrolimus milli pazjenti fuq tacrolimus li kellhom jaqilbu għal ciclosporin ($n = 2$) ($p = 0.02$).

Fi studju ieħor f'żewġ ċentri, 26 pazjent intgħażlu b-mod 'randomised' biex jiehdu tacrolimus kontra 24 pazjent fil-grupp ta' ciclosporin. Tacrolimus inbeda bħala infużjoni kontinwa intravenali b'doża ta' 0.05 mg/kg/kuljum u tacrolimus orali inghata f'doża ta' 0.1 to 0.3 mg/kg/kuljum b'aġġustamenti wara fid-doża biex jilhq u l-inqas livelli ta' minn 12 sa 15 nanogram/ml. F'sena kien hemm 73.1% tal-pazjenti li għexu wara li ħadu tacrolimus kontra 79.2% fil-grupp li ħadu ciclosporin. Helsien minn riġezzjoni akuta kien ikbar fil-grupp li ħadu tacrolimus wara sitt xhur (57.7% versus 45.8%) u wara sena li kienu għamli t-trapjant tal-pulmun (50% kontra 33.3%). It-tliet studji wrew rati simili ta' pazjenti li għexu. L-inċidenzi ta' riġezzjoni akuta kienu numerikament inqas fit-tliet studji kollha wara l-kura ta' tacrolimus u f'wieħed mill-istudji kien hemm inċidenza sinifikament aktar baxxa tas- sindrome bronkolite obliterans bl-użu ta' tacrolimus.

Trapjant tal-Pankreas

Studju f'diversi ċentri inkluda 205 pazjent li għamli f'daqqa trapjant tal-pankreas u l-kliwi li ttiehdu bl-addoċċ għal ($n = 103$ pazjenti) bi-kura ta' tacrolimus jew għal ($n = 102$ pazjenti) bil-kura ta' ciclosporin. Id-doża orali fil-bidu ta' kull protokoll ta' tacrolimus kienet ta' 0.2 mg/kg/kuljum b'aġġustamenti wara fid-doża biex ilahhqu l-mira tal-inqas livelli ta' 8 sa 15 nanogram/ml sal-hames jum u 5 to 10 nanogram/ml wara s-sitt xahar. Kienu hafna aktar dawk li għexu wara sena mit-trapjant tal-pankreas, u ħadu tacrolimus: 91.3% kontra 74.5% b' ciclosporin ($p < 0.0005$), filwaqt li dawk li għexu wara trapjant tal-kliwi kien simili fiż-żewġ gruppi. B'kollox 34 pazjent qalbu l-kura minn ciclosporin għal tacrolimus, meta kienu sitta biss il-pazjenti b' tacrolimus li kellhom bżonn kura alternattiva.

Trapjant Intestinali

Esperjenza klinika pubblikata minn ċentru wieħed dwar l-użu ta' tacrolimus orali bħala l-ewwel kura wara trapjant intestinali wriet li r-rata attwarja ta' dawk li għexu kienet ta' 155 pazjent (65 l-intestini biss, 75 l-fwied u l-intestini, u 25 multivixxerali) jiehdu tacrolimus u prednisone kienet ta' 75% f'sena, 54% f'5 snin, u 42% f'10 snin. Fl-ewwel snin id-doża orali ta' tacrolimus nbdiat b' 0.3 mg/kg/kuljum. Ir-riżultati baqgħu jitjebu hekk kif zdiedet l-esperjenza matul il-11-il sena ta' wara. Kien hemm varjetà ta' innovazzjonijiet, bħalma hi t-teknika li tinduna kmieni bl-infezzjonijiet Epstein-Barr (EBV) u CMV, żieda fil-mudullun tal-għadam, iż-żieda fl-użu tal-antagonist interleukin-2 daclizumab fl-istess waqt, doži aktar baxxi fil-bidu ta' tacrolimus biex jintlaħqu l-inqas l-livelli ta' 10 sa 15 nanogram/ml, u aktar reċenti l-irradjazzjoni tal-allograft li nhass li għenet biex ikun hemm riżultati aħjar f'din indikazzjoni aktar ma jgħaddi ż-żmien.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Fil-bniedem, tacrolimus deher li jista' jigi assorbit mill-kanal gastrointestinali. Tacrolimus li hawn generalment jinxtorob malajr.

Granijiet ta' Modigraf huma formulazzjoni b'helsien immedjat ta' tacrolimus għal dożaġġ ta' darbtejn kuljum. Wara amminstrazzjoni orali tal-granijiet ta' Modigraf il-koncentrazzjoni massima fid-dem (C_{max}) ta' tacrolimus hi ta' bejn wieħed u ieħor 2 sa 2.5 siegħat.

L-assorbiment ta' tacrolimus ivarja. Ir-riżultati ta' studji bioekwivalenti ma' adulti b'saħħithom volontarji urew li il-granijiet ta' Modigraf kienu bejn wieħed u ieħor 20% iktar biodisponibbli mill-kapsuli ta' Prograf. Il-biodisponibbiltà orali medja ta' tacrolimus (investigat bil-formulazzjoni tal-kapsuli Prograf) qieghda fil-medda ta' minn 20 sa 25% (il-medda individwali f'pazjenti adulti hija ta' bejn 6 u 43%), f'pazjenti pedjatrici ta' trapjant tal-kliewi 3-77%). Il-biodisponibbiltà orali ta' tacrolimus tnaqqset meta nġatata wara xi ikla.

Il-bili ma jinfluwenzawx l-assorbiment ta' tacrolimus u għaldaqstant il-kura bil-granijiet Modigraf tista' tinbeda oralment.

F'xi pazjenti, tacrolimus jidher li qed jigi kontinwament assorbit fuq perjodu prolungat u jerhi profil relativament ċatt.

Ir-rata u l-estent ta' assorbiment ta' tacrolimus hija ikbar f'kundizzjonijiet ta' sawm. Il-preżenza tal-ikel tnaqqas kemm ir-rata kif ukoll l-ammont ta' assorbiment ta' tacrolimus, l-effett jidher l-iktar wara ikla b'ammont għoli ta' xaham. L-effett ta' ikla b'ammont kbir ta' karboidrati jidher inqas.

F'pazjenti stabbli ta' trapjant tal-fwied, il-biodisponibbiltà orali ta' tacrolimus għet imnaqqsa meta għet amministrata wara ikel b'ammont moderat ta' xaham (34% tal-kaloriji) fil-kontenut. Tnaqqis fl-AUC (27%) u C_{max} (50%), u zieda f't_{max} (173%) fid-dem shih kienu evidenti.

Fi studju ta' pazjenti stabbli ta' trapjant tal-kliewi li ġew amministrati tacrolimus immedjatament wara l-istandard kolazzjon kontinentali l-effett fuq il-bijodisponibbiltà orali kien jidher inqas. Tnaqqis fl-AUC (2 sa 12%) u C_{max} (15 sa 38%), u zieda f't_{max} (38 sa 80%) fid-dem shih kienu evidenti.

Hemm korrelazzjoni qawwija bejn l-AUC u l-inqas livelli tad-dem shih f'qagħda fissa għal Modigraf. Għaldaqstant il-monitoraġġ tal-inqas livelli tad-dem shih għandu jagħti stima tajba tal-espożizzjoni sistemika.

Distribuzzjoni

Fil-bniedem il-hidma ta' tacrolimus wara l-infużjoni ġol-vini tista' tintqies li għandha żewġ stadji.

Fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, tacrolimus jingħaqad mal-eritrociti li jirriżulta f'rata distributorja ta' bejn wieħed u ieħor 20:1 tal-koncentrazzjonijiet tad-dem shih /tal-plażma. Fil-plażma, tacrolimus jaqbad sewwa (> 98.8%) mal-proteini tal-plażma, l-aktar mas-serum albumin u l- α -1-acid glycoprotein.

Tacrolimus hu imqassam estensivament mal-ġisem. Il-qagħda fissa tal-volum tad-distribuzzjoni mibnija fuq il-koncentrazzjonijiet tal-plażma hija bejn wieħed u ieħor ta' 1300 l (soġġetti b'saħħithom). Tagħrif li għandu x'jaqsam ma' dan ibbażat fuq id-dem, shih kellu medja ta' 47.6 l.

Metaboliżmu

Tacrolimus jigi metabolizzat malajr fil-fwied, primarjament biċ-cytochrome P450-3A4. Tacrolimus jinħadem ukoll konsiderevolment fil-ħajt intestinali. Hemm bosta metaboliti identifikati. Waħda minn dawn biss dehret, *in vitro*, li għandha attività immunosuppressiva simili għal dik ta' tacrolimus. Il-metaboliti l-oħra għandhom biss jew attività fjakka jew l-ebda attività immunosuppressiva.

F'ċirkolazzjoni sistemika hemm waħda biss mill-metaboliti inattivi, b'koncentrazzjoni baxxa.

Għaldaqstant, il-metaboliti ma jikkontribwixx għall-attività farmakoloġika ta' tacrolimus.

Eliminazzjoni

Tacrolimus hi sustanza li titneħha bil-mod. F'min hu b'saħħtu, il-medja li biha titneħha kollha mill-ġisem kalkulata mill-koncentrazzjonijiet kollha tad-dem shih kienet ta' 2.25 l/h. Fi trapjanti tal-fwied, tal-kliewi u tal-qalb f'pazjenti adulti harġu rispettivament il-valuri ta' 4.1 l/h, 6.7 l/h u 3.9 l/h. Fatturi bħal l-inqas livelli ta' haematocrit u ta' proteini, li jirriżultaw f'zieda ta' frazzjoni ta' tacrolimus mhux marbut, jew zieda fil-metaboliżmu kaġunat mill-kortikosteroidi, jintqiesu li huma responsabbli għar-rata ta' tisfija oghla li kienet osservata wara t-trapjant.

Il-half life ta' tacrolimus hi twila u varjabbli. F'min hu b'saħħtu, il-medja tal-half life fid-demmm shih hi bejn wiehed u iehor ta' 43 siegħa. F'pazjenti adulti u pedjatriċi li jagħmlu trapjant tal-fwied, il-medja kienet ta' 11.7 u 12.4 siegħa, rispettivament, mqabbel ma' 15.6 siegħat f'riċevituri adulti ta' trapjant tal-kliwi. Ziediet fir-rati ta' tneħħija, jikkontribwixxu għal half life iqsar f'riċevituri tat-trapjanti.

Wara li ngħata ġol-vini u orali tacrolimus ¹⁴C-, il-parti l-kbira tar-radjoattività tneħħiet mal-purgar. Bejn wiehed u iehor 2% tar-radjoattività tneħħiet mal-awrina. Inqas minn 1% ta' tacrolimus mhux mibdul deher fl-awrina u fl-ippurgar li kien ifisser li tacrolimus hu kważi kompletament metabolizzat qabel ma jkun eliminat: il-bili jidhru l-mod ewlieni kif jitneħħa.

Data Pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi ta' trapjant tal-fwied, il-medjat ta' biodisponnibiltà orali ta' tacrolimus (investigat bil-granijiet Modigraf) hu 26% ± 23% (il-medda individwali f'pazjenti pedjatriċi ta' trapjant tal-fwied hija ta' bejn 4% u 80%). M'hemmx tagħrif fuq il-biodisponnibiltà orali ta' Modigraf f'indikazzjonijiet oħra.

Wara amministrazzjoni orali (0.3mg/kg/kuljum) f'pazjenti pedjatriċi ta' trapjant tal-fwied, koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus f'qagħda fissa, intlahqu fi żmien tlett ijiem fil-maġġoranza tal-pazjenti.

F'pazjenti pedjatriċi ta' trapjant tal-fwied u tal-kliwi, valuri għal tneħħija totali mill-ġisem ta' 2.3 ± 1.2 ml/min/kg and 2.1 ± 0.6 ml/min/kg, rispettivament, ġew osservati. F'xi investigazzjonijiet kliniċi ta' pazjenti pedjatriċi, kien osservat dipendenza għolja u varja fuq l-età tat-tneħħija totali mill-ġisem u l-half-life.

Il-half-life f'pazjenti pedjatriċi ta' trapjant kienet fil-medja ta' bejn wiehed u iehor 12-il siegħa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Kienu il-kliwi u l-pankreas l-organi primarji, li ntltaqtu fl-istudji tossiċi li saru fuq il-firien u l-babuwin. Tacrolimus holoq effetti tossiċi fis-sistema nervuża u fl-għajnejn tal-firien. Effetti kardjotossiċi reversibbli deheru fil-fniek wara li ngħataw tacrolimus ġol-vini.

Meta tacrolimus jingħata ġol-vina bħala infużjoni / injezzjoni bolus rapida f'doża ta 0.1-1.0 mg / kg, titwil tal-QTc kien osservat f'xi speċi ta' animali. L-ogħla koncentrazzjonijiet fid-demmm miksuba b'dawn id-doži kienu 'l fuq minn 150 nanogram /mL li hija aktar minn 6 darbiet ogħla minn medja ta' koncentrazzjonijiet osservati minn Modigraf fit-trapjant kliniku.

Tossiċità embrijofetali ġiet osservata fil-firien u fil-fniek u kienet limitata għal doži li kkaġunaw tossiċità sinifikanti f'animali materni. Fil-firien, il-funzjoni riproduttiva inkluż it-twelid intlaqet b'doži tossiċi u l-wild wera nuqqas fil-piż fit-twelid, vijabbiltà u tkabbir.

Fil-firien irġiel, deher ukoll li kien hemm nuqqas fl-għadd u moviment ta' sperma, b'effett negattiv fuq il-fertilità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Tacrolimus mhux kompatibbli mal-PVC (polyvinylchloride). Materjali oħra li jintużaw biex titlesta suspenzzjoni tal-medicina, eż. materjali biex tixrob minnhom, tazzi jew tubi, ma għandhomx ikun fihom PVC.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Is-suspenzzjoni għandha tittiehed immedjatament wara li tkun giet ippreparata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Qratas magħmulin minn saffi ta' polyethylene terephthalate (PET), aluminju (Al) u polyethylene (PE).

Daqs tal-pakkett: pakkett ta' 50 qartas

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Ibbażat fuq l-effetti immunosoppressivi ta' tacrolimus, waqt il-preparazzjoni għandu jiġi evitat it-tehid man-nifs jew il-kuntatt dirett mal-ġilda jew mal-membrani mukużi ta' formulazzjonijiet għall-injezzjoni, trab jew granuli li jinsabu fi prodotti tacrolimus. Jekk isehh dan il-kuntatt, laħlah il-ġilda u laħlah l-ghajn jew ghajnejn affettwati.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Modigraf 0.2 mg granijiet għal suspensjoni orali
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granijiet għal suspensjoni orali
EU/1/09/523/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Mejju 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 17 ta' Frar 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UZU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott skont il-htigijiet stabbiliti fil-lista ta' dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikata fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UZU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddetaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk id-dati għas-sottomissjoni tal-PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, huma jistgħu jiġu sottomessi fil-istess ħin.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Modigraf 0.2 mg granijiet għal suspensjoni orali
tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 0.2 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett tal-pakkett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

50 qratas fihom granijiet għal suspensjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Hallas il-granijiet mal-ilma.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx u mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

Is-suspensjoni għandha tittiehed immedjatement wara li tkun giet ippreparata

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/523/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

modigraf 0.2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: { numru } [kodiċi tal-prodott]

SN: { numru } [numru tas-serje]

NN: { numru } [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL- PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QRATAS TAL-FIDDA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Modigraf 0.2 mg granijiet għal suspensjoni orali
tacrolimus
użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett tal-pakkett qabel ma tibda tiegħu l-mediċina

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Astellas Pharma Europe B.V.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Modigraf 1 mg granijiet għal suspensjoni orali
tacrolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 1 mg ta' tacrolimus (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Għal aktar tagħrif ara l-fuljett tal-pakkett.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

50 qrtas fihom granijiet għal suspensjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Ħallat il-granijiet mal-ilma.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN U MA JIDHIRX MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn u ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

Is-suspensjoni għandha tittiehed immedjatement wara li tkun giet ippreparata

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/523/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

modigraf 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: { numru } [kodiċi tal-prodott]

SN: { numru } [numru tas-serje]

NN: { numru } [numru ta' rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni iehor għall-prodott mediċinali]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QRATAS TAL-FIDDA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Modigraf 1 mg granijiet għal suspensjoni orali
tacrolimus
użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett tal-pakkett qabel ma tibda tiegħu l-mediċina

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Astellas Pharma Europe B.V.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Modigraf 0.2 mg granijiet għal suspensjoni orali

Modigraf 1 mg granijiet għal suspensjoni orali

Tacrolimus

Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

X'hemm f'dan il-fuljett:

1. X'inhum Modigraf u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu il-Modigraf
3. Kif għandek tiehu Modigraf
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen modigraf
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum modigraf u għalxiex jintuza

Modigraf fih is-sustanza attiva tacrolimus. Huwa immunosuppressant. Wara t-trapjant tal-organu li tkun għamilt (eż. tal-fwied, tal-kilwa, tal-qalb), is-sistema immuni ta' ġismek tipprova tirriġetta l-organu l-ġdid. Modigraf jintuza biex jikkontrolla r-respons immuni ta' ġismek billi jgħinu lil ġismek jaċċetta l-organu trapjantat.

Tista' wkoll tingħata Modigraf għal riġezzjoni li tkun qed issir tat-trapjant li tkun għamilt tal-fwied, tal-kliwi, tal-qalb jew ta' xi organu ieħor jew jekk xi kura li kont qed tiehu qabel ma kinitx biżżejjed biex tikkontrolla dan ir-respons immuni wara t-trapjant tiegħek.

Modigraf jintuza fl-adulti u tfal

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Modigraf

Tihux Modigraf

- jekk int allergiku/a għal tacrolimus jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla f' sezzjoni 6).
- jekk int allergiku/a għal sirolimus (sustanza oħra użata biex tipprevjeni r-riġezzjoni tat-trapjant tiegħek) jew għal kwalunkwe antibijotiku-makrolidi (eż. erythromycin, clarithromycin, josamycin).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew spizjar tiegħek qabel tiehu Modigraf:

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied
- jekk għandek dijarrea għal iktar minn ġurnata waħda
- jekk thoss uġiġħ addominali qawwi akkumpanjat jew le minn sintomi bħal bard, deni, dardir jew remettar
- jekk għandek xi alterazzjoni fl-attività elettrica ta' qalbek li tissejjaħ prolongazzjoni tal-QT.

Jekk jogħġbok evita li tieħu xi mediċini ta' ħxejjex, eż. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) jew kwalunkwe prodott veġetali ieħor peress li dawn jistgħu jaffettwaw l-effettività u d-doża ta' Modigraf li trid tirċievi. Jekk għandek xi dubju jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi prodotti jew mediċini ta' ħxejjex.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża tiegħek ta' Modigraf.

Għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Minn żmien għal żmien, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħmillek testijiet tad-demem, urina, qalb, u l-għajnejn biex jagħtik id-doża tajba ta' Modigraf.

Illimita kemm toqghod fix-xemx u fid-dawl UV (ultraviolet) meta tkun fuq il-kura ta' Modigraf. Dan għaliex l-immunosuppressanti bħal Modigraf jistgħu jżidu r-riskju ta' kanċer tal-ġilda. F'każ ta' esponiment għax-xemx, ilbes hwejjeġ bi protezzjoni addattata u uża wkoll dlik li jkun fih fattur protettiv qawwi kontra r-raġġi tax-xemx.

Prekawzjoni għall-immaniġġar:

Kuntatt dirett ma' kwalunkwe parti ta' ġismek bħall-ġilda jew l-għajnejn, jew it-teħid ta' soluzzjonijiet għall-injezzjoni, trab jew granuli li jinsabu fi prodotti b'tacrolimus man-nifs għandhom jiġu evitati waqt il-preparazzjoni. Jekk iseħħ dan il-kuntatt, laħlaħ il-ġilda u l-għajnejn.

Mediċini oħra u Modigraf

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk dan l-aħħar qed tieħu, ħadt jew jista' jkun li tieħu xi mediċini oħra.

Mhux rakkomandat li tieħu Modigraf flimkien ma' ciclosporin (mediċina oħra użata għall-prevenzjoni ta' rifjut ta' trapjanti).

Jekk ikollok bżonn tmur għand tabib li ma jkunx l-ispeċjalista tat-trapjant tiegħek, għid lit-tabib li qed tieħu tacrolimus. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkonsulta mal-ispeċjalista tat-trapjant tiegħek jekk għandek bżonn tuża mediċina oħra li tista' żżid jew tnaqqas il-livell ta' tacrolimus fid-demem tiegħek.

Il-livelli fid-demem ta' Modigraf jistgħu jkunu effettwati minn mediċini oħra li tieħu, u l-livelli tad-demem ta' mediċini oħra jistgħu jkunu effettwati bil-Modigraf u tkun tinħtieġ interuzzjoni jew tnaqqisjew żieda fid-doża ta' Modigraf.

Xi pazjenti esperjenzaw żidiet fil-livelli ta' tacrolimus fid-demem waqt li kienu qed jieħdu mediċini oħra. Dan jista' jwassal għal effetti sekondarji serji, bħal problemi fil-kliwi, problemi fis-sistema nervuża, u disturbi fir-ritmu tal-qalb (ara sezzjoni 4).

Jista' jseħħ effett fuq il-livelli ta' Modigraf fid-demem kwazi eżatt malli tibda tuża mediċina oħra, għalhekk jista' jkun meħtieġ monitoraġġ kontinwu u frekwenti tal-livell ta' Modigraf fid-demem fl-ewwel ftit jiem minn meta tibda mediċina oħra u b'mod frekwenti waqt li tkompli l-kura bil-mediċina l-oħra. Xi mediċini oħra jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-livelli ta' tacrolimus fid-demem, li jistgħu jżidu r-riskju li jiġi rrifjutat l-organu trapjantat. B'mod partikolari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tkunx qed tieħu jew jekk ħadt recentement xi mediċini bħal:

- mediċini antifungali u antibijotiċi, partikolarment dawk imsejha antibiotiċi makrolidi, li jintużaw kontra l-infezzjonijiet eż. ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, clotrimazole, isavuconazole, miconazole, telithromycin, erythromycin, clarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid u flucloxacillin
- letermovir, użat biex jipprevjeni mard ikkawżat mis-CMV (human cytomegalovirus)
- inibituri protezi HIV (eż. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il-mediċina booster cobicistat, u pilloli ta' kombinazzjoni, jew inibituri non-nucleoside reverse transcriptase tal-HIV (efavirenz, etravirine, nevirapine) li jintużaw għal trattament tal-infezzjoni HIV
- Inibituri ta' protease HCV (eż. telaprevir, boceprevir, u l-kombinazzjoni ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir, elbasvir/grazoprevir, u glecaprevir/pibrentasvir), li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni tal-Epatite Ċ.

- nilotinib u imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide, jew mitotane (użati għat-trattament ta' ċerti kancers)
- mycophenolic acid, użat għas-soppressjoni tas-sistema immuni biex jipprevjeni r-rifjut tat-trapjant
- mediċini għal ulċeri fl-istonku u rifluss tal-aċidu (eż. omeprazole, lansoprazole jew cimetidine)
- antiemetiċi, li jintużaw għal-kura tad-dardir u r-rimettar (eż. metoclopramide)
- cisapride jew l-antiaċidu magnesium-aluminium-hydroxide, li jintuża għal hruq ta' stonku
- il-pillola kontraċettiva jew xi kura ohra ormonali b' ethinylestradiol, jew kura ormonali b' danazol
- mediċini għall-kura tal-pressjoni għolja jew problemi fil-qalb (eż. nifedipine, nicardipine, diltiazem u verapamil)
- mediċini kontra l-arritmja (amiodarone) li jintużaw biex jikkontrollaw l-arritmja (taħbit irregolari tal-qalb)
- mediċini magħrufa bħala "statins" li jintużaw fil-kura ta' min għandu kolesterol għoli u trigliceridi
- carbamazepine, phenytoin jew phenobarbital, biex jikkuraw l-epilessija
- metamizole, użat bħala trattament għall-uġiġħ u għad-deni
- il-kortikosteroidi prednisolone u methylprednisolone, li jagħmlu mal-klassi tal-kortikosteroidi li jintużaw għat-trattament ta' infjammazzjoni jew li jibaxxu s-sistema immunitarja (eż. F' riġettar tat-trapjant)
- nefazodone, li jintuża fil-kura tad-depressjoni
- mediċini tal-ħxejjex li jkun fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- cannabidiol (użi, fost ohrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet).

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tircievi kura għall-epatite Ċ. Il-kura mediċinali għall-epatite Ċ tista' tinfluwenza l-funzjoni tal-fwied tiegħek u tista' taffettwa l-livell ta' tacrolimus fid-dem. Il-livelli ta' tacrolimus fid-dem jistgħu jaqgħu jew jistgħu jiżiedu skont il-mediċini preskritti għall-epatite Ċ. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jissorvelja mill-qrib il-livelli ta' tacrolimus fid-dem u jagħmel l-aġġustamenti meħtieġa fid-doża ta' Modigraf wara li tibda l-kura għall-epatite Ċ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu jew tinhtieg tieħu ibuprofen (jintuża biex jikkura deni, infjammazzjoni u uġiġħ), antibijotiċi (cotrimoxazole, vancomycin, jew antibijotiċi aminoglycoside bħal gentamicin), amphotericin B (jintuża biex tikkura infezzjonijiet fungali) jew antivirali (tintuża biex tikkura infezzjonijiet virali (eż. acyclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Dawn jistgħu jzidulek il-problemi fil-kliewi jew fis-sistema nervuża meta toħodhom flimkien ma' Modigraf.

It-tabib tiegħek jinhtieg ukoll ikun jaf jekk, intix qed tieħu wkoll supplementi ta' potassju jew ċerti diuretici li jintużaw għal-insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja u mard tal-kliewi (eż. amiloride, triamterene jew spironolactone), jew l-antibijotiċi trimethoprim jew cotrimoxazole li jistgħu jzidu l-livelli ta' potassju fid-dem tiegħek, NSAIDs (eż. ibuprofen) li jintużaw għal-deni, infjammazzjoni u uġiġħ, antikoagulanti (li jraqu id-dem), jew mediċini orali għall-kura tad-dijabete, waqt li qed tieħu Modigraf.

Jekk tinhtieg xi tilqim, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek minn qabel.

Modigraf mal-ikel u max-xorb

Evita l-grejpfrut (kif ukoll is-sugu tal-grejpfrut) waqt li tkun qed tieħu Modigraf għax tista' taffettwa il-livelli tiegħfid-dem.

Tqala u treddiġħ

Jekk tieħu Modigraf waqt it-tqala, dan jista' jgħaddi lit-tarbija tiegħek mill-plaċenta. Tista' potenzjalment tinfluwenza saħħet it-tarbija jew taffettwa hażin l-andament tat-tqala tiegħek. Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Modigraf jghaddi fil-halib tas-sider. Ghaldaqstant ma ghandekx tredda' waqt li qed tuza Modigraf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew tuza xi ghodda jew magni jekk thoss sturdamenti jew ngħas jew ikollok xi problemi li tara sewwa wara li tiehu Modigraf. Dawn l-effetti jidhru aktar sikwit jekk tixrob l-alkohol miegħu.

Modigraf fih lactose u sodium

Modigraf fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi xorta ta' zokkor, kellem lit-tabib qabel ma tibda tiehu din il-medicina.

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull qartas, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Modigraf

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Modigraf għandu jingħata minn tobbja mharrġa fil-kura ta' pazjenti tat-trapjanti u li għandhom esperjenza fl-użu ta' medicini li jikkontrollaw is-sistema immunitarja tal-ġisem (immunosuppressanti).

Kun ċert li tirċievi l-istess medicina ta' tacrolimus kull meta tiġbor ir-riċetta tiegħek, sakemm l-ispeċjalista tat-trapjant tiegħek jaqbel li tbidel għal medicina differenti ta' tacrolimus.

Għandek tiehu din il-medicina darbtejn kuljum. Jekk id-dehra tal-medicina mhux l-istess bħal tas-soltu, jew jekk l-istruzzjonijiet tad-doża nbidlu, kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek mill-aktar fis possibbli halli tkun ċert li għandek il-medicina t-tajba.

Id-doża li s-soltu tibda biha biex tevita riġezzjoni tal-organu trapjantat jiddeċidiha t-tabib skont il-piż ta' ġismek. Id-doża li tingħata fil-bidu wara t-trapjant, tkun ġeneralment bejn 0.075 – 0.30 mg kuljum għal kull kg ta' piż tal-ġisem imma dan jiddependi mill-organu trapjantat.

Id-doża tiddependi mill-kondizzjoni ġenerali tiegħek u mil-liema medicini immunosuppressivi ohra tkun qed tiehu.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

Tfal u adolexxenti jirċievu dozi ta' Modigraf ikkalkulati bl-istess mod bħall-adulti, B'mod ġenerali, it-tfal jehtieġu dozi ikbar għal kull kg ta' piż tal-ġisem biex jinkisbu l-istess livelli effettivi fid-demmi bħall-adulti.

Wara li tkun bdejt il-kura b'Modigraf it-tabib tiegħek jagħmillek testijiet regolari tad-demmi biex jiddefinixxi d-doża korretta u jaġġustaha minn żmien għal żmien. It-tabib tiegħek aktarx li jnaqqaslek id-doża ta' Modigraf jekk jara li l-kondizzjoni tiegħek tkun stabbli ruhha. It-tabib tiegħek jgħidlek eżatt kemm għandek tiehu qratas.

Għandek bżonn li tiehu Modigraf kuljum sakemm għandek bżonn immunosuppressjoni biex tipprevjeni riġettar tal-organu trappjantat tiegħek. Żomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Modigraf jittiehed mill-halq darbtejn kuljum, is-soltu filgħodu u filgħaxija. Hu Modigraf fuq stonku vojta jew 2 sa 3 sigħat wara ikla. Stenna mill-inqas siegħa sakemm l-ikla li jmiss.

Kif tipprepara il-qratas ta' Modigraf għall-użu?

It-tabib tiegħek jgħidlek in-numru ta' qratas li għandek tiftaħ u l-volum tal-ilma mehtieġ biex tagħmel is-suspensjoni. Biex tkejjel il-volum tal-ilma b'mod preċiż, tista' tuza siringa jew ċilindru gradwat.

Ferra' l-volum mehtieġ ta' ilma (f'temperatura tal-kamra) ġo tazza jew kikkra, sa massimu ta' 50 ml. Poġġi t-tazza bl-ilma x'imkien stabli. Tużax tazzi jew imġharef magħmulin mill-PVC (polyvinylchloride) biex tiehu Modigraf għax is-sustanza attiva li tinstab f'Modigraf tista' tehel mal-

PVC. Iftah b'attenzjoni n-numru ta' qratas li jkun kitiblek it-tabib, eż. billi tuża mqass, mill-punt indikat bi vlegġa. Żomm il-qartas miftuħ bejn subgħajk il-kbir u is-saba' l-werrej, bin-naħa l-miftuħa tal-qartas thares 'l isfel. Habbat bil-mod fuq in-naħa l-magħluqa tal-qartas u ferra' l-kontenut ta' kull qartas fit-tazza jew kikkra li fiha l-ilma. Tużax utensili jew likwidi oħra biex tiżvoġta l-qratas. Jekk issegwi dawn l-istruzzjonijiet, ikollok l-ammont ta' granijiet mixtieq mill-qartas. Huwa normali li f'it mill-granijiet jibqgħu fil-qartas; il-qartas kien iddisinjat b'dan il-mod.

Hallat bil-mod sakemm is-suspensjoni tal-granijiet tkun kompleta ment maħlula. Is-suspensjoni tista' tittellha b'siringa jew tinbelha direttament mill-pazjent. Il-likwidu għandu togħma helwa. Laħlah it-tazza jew kikkra darba biss bl-istess ammont ta' ilma u ixorbu wkoll. Il-likwidu għandu jinxtorob immedjatament wara jkun ġie ppreparat.

Jekk tiehu aktar Modigraf milli suppost

Jekk bi żball hadt Modigraf aktar milli jmissek, ikkuntatja immedjatament lit-tabib tiegħek jew id-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb spatar.

Jekk tinsa tiehu Modigraf

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk nsejt tiehu l-Modigraf, stenna sakemm ikun sar il-hin biex tiehu id-doża li jmiss, imbagħad kompli bħal qabel.

Jekk tieqaf tiehu Modigraf

Jekk twaqqaf il-kura ta' Modigraf tista' tkabbar ir-riskju ta' riġezzjoni tal-organu trapjantat. Twaqqafx il-kura jekk it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Modigraf inaqqas il-mekkanizmu ta' difiża tal-ġisem tiegħek stess (sistema immuntarja) li ma jibqax daqstant tajjeb daqs is-soltu fil-ġlieda tiegħu kontra l-infezzjonijiet. Għalhekk, waqt li qed tiehu Modigraf tkun aktar espost għall-infezzjonijiet.

Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji jew fatali u jistgħu jinkludu infezzjonijiet ikkawżati minn batterji, viruses, fungi, parassiti, jew infezzjonijiet oħra.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni inkluz:

- Deni, sogħla, uġiġh fil-griżmejn, thossok dghajjed jew ġeneralment ma tiflaħx
- Telf ta' memorja, diffikultà biex taħseb, diffikultà biex timxi jew telf ta' vista – dawn jistgħu jkunu minħabba infezzjoni tal-moħħ rari ħafna u serja, li tista' tkun fatali (Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva jew PML [*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*])

Jista' jkun hemm xi effetti serji, inkluzi reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi (tip ta' reazzjoni avversa serja b'ħass ħazin u diffikultà biex tiehu n-nifs, li tirrikjedi attenzjoni medika immedjata). Wara l-kura b'Modigraf ġie li ġew rapportati tumuri beninji u malinji.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok jew tissuspetta li għandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Effetti sekondarji serji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Perforazzjoni gastro-intestinali: uġiġh addominali qawwi akkumpanjat jew le minn sintomi oħra bħal bard, deni, dardir jew rimettar.
- Nuqqas ta' ħidma fl-organu trapjantat.
- Vista m'cajpra.

Effetti sekundarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Sindrome uremiku emolitiku, kundizzjoni bis-sintomi li ġejjin: produzzjoni baxxa ħafna, jew in-nuqqas sħiħ, tal-awrina (insuffiċjenza akuta tal-kliewi), għeja estrema, sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffeġra) u tbenġil jew ħruġ ta' demm mhux normali u sinjali ta' infezzjoni.

Effetti sekundarji serji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- Tromboċitopenija Trombotika Purpura (jew TTP), kundizzjoni kkaratterizzata minn deni u tbenġil taħt il-ġilda li jistgħu jidhru bħala tikek ħomor, bi jew mingħajr għeja estrema bla spjegazzjoni, konfużjoni, sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn (suffeġra), b'sintomi ta' insuffiċjenza tal-kliewi akuta (produzzjoni baxxa jew in-nuqqas għalkollox tal-produzzjoni tal-awrina).
- Nekroliżi tossika tal-ġilda: erożjoni u nfafet tal-ġilda jew tal-membrani mukużi, ġilda minfuħa u ħamra li tista' tinqala' f'partijiet kbar tal-ġisem.
- Ghama.

Effetti sekundarji serji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 000):

- Sindrome Stevens-Johnson: uġiġħ mifruż mal-ġilda mingħajr spjegazzjoni, nefha fil-wiċċ, mard serju bi nfafet fil-ġilda, fil-ħalq, fl-ġhajnejn u fil-partijiet ġenitali, urtikarja, nefha fl-ilsien, raxx tal-ġilda li jkun aħmar jew vjola u li jinfirex, tixrid tal-ġilda.
- *Torsades de Pointes*: bidla fil-frekwenza tal-qalb li tista' tkun akkumpanjata, iżda mhux bilfors, minn sintomi bħal uġiġħ fis-sider (anġina), ħass ħażin, mejt jew dardir, palpitazzjonijiet (thoss it-taħbit tal-qalb) u diffikultà biex tiehu n-nifs.

Effetti sekundarji serji – frewkenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- Infezzjonijiet opportunistiċi (batterjali, fungali, virali u protozoali): dijarea persistenti, deni u wġiġħ fil-grizmejn.
- Ġew rapportati tumuri beninni u malinni wara l-kura li kienu r-riżultat ta' immunosuppressjoni.
- Każijiet ta' aplasija taċ-ċelloli ħomor tad-demm pura (tnaqqis sever ħafna fl-għadd taċ-ċelloli tad-demm ħomor), anemija emolitika (numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm minħabba tkkisir anormali flimkien ma' għeja) u newtopenija bid-deni (tnaqqis fit-tip ta' ċelluli bojod tad-demm li jiġġieldu l-infezzjoni, flimkien mad-deni) kienu rappurtati. Mhux magħruf b'eżattezza kemm hija frekwenti l-okkorrenza ta' dawn l-effetti sekundarji. Jista' ma jkollok l-ebda sintomi jew skont is-severità tal-kundizzjoni, tista' thoss: għeja, apatija, ikollok sfurija anormali tal-ġilda (bjuda), qtugħ ta' nifs, sturdament, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fis-sider u kešha fl-idejn u fis-saqajn.
- Każijiet ta' agranulocitosi (numru mnaqqas ħafna ta' ċelluli bojod tad-demm akkumpanjati b'ulċeri fil-ħalq, deni u infezzjoni(jiet). Jista' jkun li ma jkollok l-ebda sintomi jew tista' thoss li f'daqqa waħda għandek id-deni, tkexkix ta' bard u wġiġħ fil-grizmejn.
- Reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi bis-sintomi li ġejjin: raxx f'daqqa li jkun iħokk (urtikarja), nefha tal-idejn, tas-saqajn, tal-għaksa, tal-wiċċ, tax-xufftejn, tal-ħalq jew tal-gerżuma (li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibra' jew tiehu n-nifs) u tista' thoss li se jħossok ħażin.
- Sindrome tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES): uġiġħ ta' ras, konfużjoni, tibdil fil-burdati, aċċessjonijiet, u disturbi fil-vista tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' disturb magħruf bħala sindrome tal-enċefalopatija reversibbli posterjuri, li ġie rappurtat f'xi pazjenti kkurati b'tacrolimus.
- Newropatija ottika (anormalità tan-nerv ottiku): problemi bil-vista bħal vista mċajpra, bidliet fil-vista tal-kulur, diffikultà biex tara d-dettall jew jekk il-kamp tal-vista tiegħek jiġi ristrett.

L-effetti sekundarji elenkati hawn taħt jistgħu jseħħu wkoll wara li tirċievi Modigraf u jistgħu jkunu serji:

Effetti mhux mixtieqa li huma komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 kull 10 persuni)

- Żieda taz-zokkor fid-demmm, dijabete mellitus, żieda ta' potassju fid-demmm
- Diffikultà fl-irqad
- Rogħda, uġiġħ ta' ras
- Żieda fil-pressjoni
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Dijarrea, dardir
- Problemi fil-kliewi

Effetti mhux mixtieqa li huma komuni (jistgħu jaffettwa sa 1 minn kull 10 persuni):

- Tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelloli tad-demmm (platelets, ċelloli homor jew bojod tad-demmm), żieda fl-ġhadd ta' ċelloli bojod tad-demmm, bidliet fl-ġhadd ta' ċelloli homor tad-demmm (li jidhru fit-testijiet tad-demmm)
- Tnaqqis fid-demmm ta' magnesju, fosfat, potassju, kalċju jew sodju, fluwidu żejjed, żieda fid-demmm ta' aċidu uriku jew lipidi, nuqqas ta' aptit, żieda fl-aċidità tad-demmm, bidliet oħra fil-melħ tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Sintomi ta' anzjetà, taħwid u diżorjentazzjoni, depressjoni, tibdil fil-burdati, ħmar-il-lejl, allucinazzjonijiet, disturbi mentali
- Aċċessjonijiet, tfixkil meta f'sensik, tnemnim u tirziħ (nuqqas ta' ħass) (kultant li jwaġġa') fl-idejn u s-saqajn, sturdamenti, nuqqas ta' ħila fil-kitba, disturbi fis-sistema nervuża
- Sensittività akbar għad-dawl, disturbi fil-ġhajnejn
- Hsejjes ta' ċenċil fil-widnejn
- Tnaqqis ta' ċirkolazzjoni ta' demmm fil-vini tal-qalb, qalb tħabbat aktar malajr
- Fsada, sadda parzjali jew sħiħa tal-vini, tnaqqis ta' pressjoni
- Qtuġħ ta' nifs, tibdil fit-tessut tal-pulmun, ġbir ta' likwidu madwar il-pulmun, infjammazzjoni tal-griżmejn, sogħla, sintomi bħal tal-influwenza
- Infjammazzjonijiet jew ulċeri li jikkagunaw uġiġħ addomenali jew dijarrea, fsada fl-istonku, infjammazzjonijiet jew ulċeri fil-ħalq, ġabra ta' fluwidu fiż-żaqq, riġettar, uġiġħ addomenali, indigistjoni, kostipazzjoni, gass, nefha, purgar maħlul, problemi fl-istonku
- Disturbi fil-kanal tal-marrara, sfura fil-ġilda minħabba problemi tal-fwied, ħsara fit-tessut tal-fwied u infjammazzjoni tal-fwied
- Hakk, raxx, telf ta' xagħar, akne, żieda fl-ġharaq
- Uġiġħ fil-ġogi, dirġhajn, riġlejn jew dahar, krampi muskolari (bugħawieġ)
- Nuqqas ta' hidma tal-kliewi, tinqis fil-produzzjoni tal-awrina, urinazzjoni batuta jew bl-uġiġħ
- Debbulizza ġenerali, deni, ġabra ta' fluwidu fil-ġisem, uġiġħ u skonfort, żieda ta' enzimi alkalini fosfati fid-demmm, żieda fil-piż, ħass ta' disturbi fit-temperatura

Effetti mhux mixtieqa li mhumiex komuni (jistgħu jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuni):

- Bidla fl-ġheqied tad-demmm, tnaqqis fin-numru tat-tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm (li jidhru f'testijiet tad-demmm)
- Deidrazzjoni (nixfa)
- Tnaqqis ta' proteini jew zokkor fid-demmm, żieda fl-enzima fid-demmm
- Kôma, emoraġġija fil-moħħ, attakk, paralizi, disturbi fil-moħħ, anormalitajiet fil-kliehem u fil-lingwa, problemi ta' memorja
- Opacità tal-lenti tal-ġhajn
- Smiġħ mhux ċar
- Tahbit irregolari tal-qalb, waqfien tat-tahbit tal-qalb, tinqis fil-hidma tal-qalb, taqlib fil-muskolu tal-qalb, nefha tal-muskolu tal-qalb, tahbit aktar qawwi tal-qalb, ECG anormali, tahbit anormali tal-qalb u tal-polz
- Ġhoqda demmm f'vina ta' id jew ta' sieq, xokk
- Diffikultajiet fin-nifs, taqlib fil-kanal respiratorju, aźma
- Ostruzzjoni fil-musrana, żieda fil-livell tad-demmm tal-enzima amylase, titliġħ tal-kontenut tal-istonku fil-griżem, dewmien tad-tbattil tal-istonku
- Infjammazzjoni tal-ġilda, sensazzjoni ta' ħruq fix-xemx
- Problemi tal-ġogi
- Ma tkunx tista' tgħaddi l-awrina, menstruazzjoni bl-uġiġħ u tneħħija ta' demmm anormali

- Nuqqas multipli Tal-organi, xorta ta' mard qisu influwenza, sensitività akbar ghas-shun u l-kiesah, hass ta' pressjoni fuq is-sider, tferfir jew xi hass iehor mhux tas-soltu, zieda tal-enzima lactate dehydrogenase fid-demm, zieda fl-enzima lactate dehydrogenase fid-demm, tnaqqis fil-piz

Effetti mhux mixtieqa li huma rari jistghu jaffettwaw aktar minn 1 kull 1000 persuni:

- Fsada zghira fil-gilda minhabba gheqiedi tad-demmm
- Zieda fl-ebusija muskolari
- Titrix
- Gbir ta' fluwidu madwar il-qalb
- Qtuħ ta' nifs akuta
- Formazzjoni ta' česti fil- frixa
- Problemi fič-čirkolazzjoni tad-demmm fil-fwied
- Mard serju b'infafet fil-gilda, fil-halq, fl-ghajnejn u fil-ġenitali, zieda fil-pil
- Għatx, uqigh, hass ta' għefis fis-sider, nuqqas ta' mobbiltà, ulčera

Effetti mhux mixtieqa li huma rari ħafna jistghu jaffettwaw aktar minn 1 kull 100 persuni:

- Dghjufija muskolari
- Scan tal-qalb anormali
- Fwied ma jaħdimx,
- Tbatija biex turina bid-demmm fl-awrina
- Zieda fit tessut xaħmi

Tfal u adolexxenti

Tfal u adolexxenti jistghu jesperjenzaw l-istess effetti sekondarji bħall-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew spizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Modigraf

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara id-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett u l-qartas wara l-kelma "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Is-suspensjoni għandha tittiehed immedjatement wara li tkun giet ippreparata.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Modigraf

- Is-sustanza attiva hi tacrolimus
Kull qartas ta' granijiet Modigraf 0.2 mg fih 0.2 mg tacrolimus (bħala monoidrat)
Kull qartas ta' granijiet Modigraf 1 mg fih 1 mg tacrolimus (bħala monoidrat)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Lactose monohydrate, hypromellose (E 464) u croscarmellose sodium (E 468)

Kif jidher Modigraf u l-kontenut tal-pakkett

Granjiet ta' Modigraf għal suspensjoni orali huma granjiet bojod fil-qratas. Issibhom f'pakketti ta' 50 qartas

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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
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

Dan il-fuljett ġie rivedut f'

Informazzjoni ddetaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.