

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Modigraf 0,2 mg granule pentru suspensie orală.

Modigraf 1 mg granule pentru suspensie orală.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Modigraf 0,2 mg granule pentru suspensie orală.

Fiecare plic conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 0,2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare plic conține lactoză (sub formă de monohidrat) 94,7 mg.

Modigraf 1 mg granule pentru suspensie orală.

Fiecare plic conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare plic conține lactoză (sub formă de monohidrat) 473 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală. Granule de culoare albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia rejeteului de alogrefă la adulți, adolescenți și copii cu transplant hepatic, renal sau cardiac.

Tratamentul rejeteului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți și copii.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Prescrierea medicamentului sau inițierea oricărei modificări a terapiei imunosupresoare trebuie efectuate numai de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și în controlul terapeutic al pacienților cu transplant. Modigraf este o formă farmaceutică granulară de tacrolimus cu administrare de două ori pe zi. Tratamentul cu Modigraf necesită o atență monitorizare de către personal medical calificat și echipat corespunzător.

#### Doze

Dozele inițiale, recomandate mai jos, au, în principal, valoare orientativă. Modigraf este administrat de rutină în asociere cu alte imunosupresoare în perioada inițială postoperatorie. Doza poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales. Alegerea dozei de Modigraf trebuie să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejeteului și a tolerabilității individuale a fiecărui pacient, corelate cu monitorizarea concentrației sanguine (vezi mai jos "Monitorizarea medicației terapeutice"). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

Este recomandată monitorizarea atență și frecventă a concentrației minime de tacrolimus în cursul terapiei cu Modigraf în primele două săptămâni post-transplant pentru asigurarea unei expuneri adecvate la substanța activă în perioada imediat post-transplant. Deoarece tacrolimus este o substanță cu clearance mic, după ajustarea dozelor de Modigraf pot trece câteva zile până la atingerea stării de

echilibru (vezi mai jos „Monitorizarea medicației terapeutice” și pct. 5.2).

Întrucât nu poate fi exclusă existența de diferențe semnificative clinic între biodisponibilitățile dintre cele două forme de prezentare, tratamentul cu Modigraf nu trebuie înlocuit cu cel cu capsulele cu eliberare prelungită (Advagraf). În general, trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus este lipsită de siguranță. Aceasta poate conduce la rejețul grefei sau la creșterea incidenței de apariție a unor reacții nedorite, inclusiv imunosupresia deficitară sau exacerbată, datorită diferențelor semnificative clinic ale expunerii sistemice la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți în tratament cu o singură formă farmaceutică de tacrolimus, în schema corespunzătoare de administrare a dozelor; modificări ale formei farmaceutice administrate sau ale modului de administrare trebuie făcute numai sub atenta supraveghere a medicului specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8). După conversia la orice formă farmaceutică alternativă este necesară monitorizarea medicației terapeutice și ajustarea dozelor administrate pentru menținerea similară a expunerii sistemice la tacrolimus.

#### Profilaxia rejecției de greafă în transplantul renal

##### *Adulți*

Terapia orală cu Modigraf trebuie inițiată cu doza recomandată de 0,20-0,30 mg/kg și zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea trebuie începută într-un interval de 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Dacă doza nu poate fi administrată oral datorită stării pacientului, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,05-0,10 mg/kg și zi (cu Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă) sub formă de perfuzie continuă pe durata a 24 de ore.

##### *Copii și adolescenți*

Doza inițială recomandată este de 0,30 mg/kg și zi trebuie administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,075-0,100 mg/kg și zi (cu Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă), sub formă de perfuzie continuă timp de 24 ore.

#### *Ajustarea dozelor în perioada post-transplant, la pacienții adulți, adolescenți și copii*

Dozele de tacrolimus sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă terapia bazată pe cele două forme de tacrolimus. Ameliorarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimus și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

#### Profilaxia rejecției de greafă în transplantul hepatic

##### *Adulți*

Terapia orală cu Modigraf trebuie inițiată cu doza recomandată de 0,10-0,20 mg/kg și zi, administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea trebuie să înceapă după aproximativ 12 ore de la intervenția chirurgicală.

Dacă doza nu poate fi administrată oral datorită stării pacientului, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,01-0,05 mg/kg și zi (cu Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă) sub formă de perfuzie continuă pe durata a 24 de ore.

##### *Copii și adolescenți*

Doza inițială recomandată este de 0,3 mg/kg și zi trebuie administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, trebuie inițiat tratamentul intravenos cu o doză de 0,05 mg/kg și zi (cu Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă), sub formă de perfuzie continuă timp de 24 ore.

#### *Ajustarea dozelor în perioada post-transplant, la pacienții adulți, adolescenți și copii*

Dozele de tacrolimus sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă terapia bazată pe cele două forme de tacrolimus. Ameliorarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimus și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

### Profilaxia rejektului de greafă în transplantul de cord

#### *Adulți*

Modigraf poate fi administrat în asociere cu tratamentul de inducere a anticorpilor (permițând întârzierea inițierii tratamentului cu tacrolimus) sau, la pacienții stabili clinic, fără inducere de anticorpi.

La pacienții la care s-a administrat tratament de inducere a anticorpilor se recomandă inițierea tratamentului oral cu Modigraf cu o doză de 0,075 mg/kg și zi administrată în două prize (de exemplu, dimineața și seara). Administrarea trebuie să înceapă în 5 zile de la intervenția chirurgicală, imediat ce starea clinică a pacientului este stabilă. Dacă starea clinică a pacientului nu permite administrarea orală, se va iniția terapie intravenoasă, cu doza de 0,01-0,02 mg/kg și zi (cu Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă), în perfuzie continuă timp de 24 ore.

A fost publicată o strategie alternativă în care tacrolimus a fost administrat oral la 12 ore post-transplant. Această strategie este rezervată pacienților fără disfuncții de organ (de exemplu disfuncție renală). În acest caz, doza inițială de tacrolimus administrată oral este de 2-4 mg/zi în asociere cu micofenolat mofetil și corticosteroizi sau cu sirolimus și corticosteroizi.

#### *Copii și adolescenți*

Tacrolimus a fost utilizat cu sau fără tratament de inducere a anticorpilor, la copii și adolescenți cu transplant de cord.

La pacienții la care nu s-a administrat tratament de inducere a anticorpilor se recomandă inițierea terapiei intravenoase, cu doza de 0,03-0,05 mg/kg și zi (cu Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă), în perfuzie continuă timp de 24 ore, pentru obținerea unui nivel al concentrației plasmatică de tacrolimus de 15-25 nanograme/ml. Se va trece la administrarea orală imediat ce starea clinică a pacientului o va permite. Administrarea primei doze orale trebuie să înceapă la 8-12 ore de la întreruperea administrării intravenoase și va fi de 0,30 mg/kg și zi.

După tratamentul de inducere a anticorpilor, în cazul inițierii terapiei orale cu Prograf se recomandă o doză de 0,10-0,30 mg/kg și zi administrată în două prize (de exemplu dimineața și seara).

#### *Ajustarea dozelor în perioada post-transplant, la pacienții adulți, adolescenți și copii*

Dozele de tacrolimus sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. Ameliorarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimus și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

#### Conversia de la tratamentul cu Modigraf la Prograf

La subiecții sănătoși, expunerea sistemică la tacrolimus (ASC) pentru Modigraf a fost cu aproximativ 18% mai mare decât pentru Prograf capsule, în cazul administrării unei singure doze. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la siguranța utilizării de Modigraf granule după o trecere temporară a tratamentului de la Prograf sau Advagraf, la pacienții aflați în stare clinică critică.

La pacienții cu transplant, stabili clinic, aflați în tratament cu Modigraf granule, la care se impune trecerea la tratamentul cu Prograf capsule, conversia trebuie făcută pe baza dozei zilnice, în raport de 1:1 (mg/mg).

Dacă nu se pot folosi aceleași doze, doza totală zilnică de Prograf trebuie să fie cât se poate de apropiată, cu administrarea dozei mai crescute dimineața și a celei mai scăzute seara.

În mod similar, pentru trecerea pacienților de la tratamentul cu Prograf capsule la Modigraf granule, este preferabil ca doza zilnică totală de Modigraf să fie egală cu doza zilnică totală de Prograf. Dacă nu se poate face conversia utilizând cantități egale, se va calcula doza totală zilnică de Modigraf la valori cât mai apropiate, folosind plicurile de 0,2 mg și 1 mg.

Doza zilnică totală de Modigraf granule se va administra în două prize egale. Dacă nu este posibil ca aceste două prize să fie egale, se va administra doza mai mare dimineața și doza mai mică seara. Plicurile de Modigraf nu trebuie să fie utilizate parțial.

De exemplu: doza zilnică totală de Prograf administrată este de 1 mg dimineața și 0,5 mg seara. În acest caz se recomandă o doză zilnică totală de Modigraf de 1,4 mg, administrată 0,8 mg dimineața și 0,6 mg seara.

Valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus trebuie măsurată imediat înaintea conversiei și monitorizată timp de o săptămână după conversie. Trebuie să se realizeze ajustarea dozei așa încât să fie menținută expunerea sistemică similară.

#### *Conversia de la tratamentul cu ciclosporină la tacrolimus*

Trecerea pacienților de la tratamentul cu ciclosporină la cel cu tacrolimus trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.4 și 4.5). Nu se recomandă administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus. Tratamentul cu tacrolimus trebuie inițiat după determinarea ciclosporinemiei și după evaluarea stării clinice a pacientului. Administrarea trebuie amânată la pacienții cu valori crescute ale ciclosporinemiei. În practică, tratamentul cu tacrolimus a fost inițiat la 12 - 24 ore de la întreruperea administrării de ciclosporină. Determinarea ciclosporinemiei trebuie continuată și după conversie, întrucât clearance-ul ciclosporinei poate fi influențat.

#### Tratamentul rejetului de alogrefă

În tratamentul episoadelor de rejet s-au încercat creșterea dozelor de tacrolimus, corticoterapia și administrarea unor cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. Dacă apar semne de toxicitate cum ar fi apariția reacțiilor adverse severe (vezi pct. 4.8) este necesară reducerea dozei de Modigraf.

*Tratamentul rejetului de alogrefă după transplantul renal și hepatic-pacienți adulți, adolescenți și copii* Pentru trecerea de la alte tratamente imunosupresoare la tratamentul cu Modigraf administrat de două ori pe zi, tratamentul trebuie început cu doza orală inițială recomandată pentru imunosupresie primară.

#### *Tratamentul rejetului de alogrefă după terapia pentru transplant cardiac- pacienți adulți, adolescenți și copii*

La pacienții adulți la care s-a făcut conversia la Modigraf, trebuie administrată o doză inițială de 0,15 mg/kg și zi, de două ori pe zi (de exemplu, dimineața și seara).

La pacienții copii convertiți la tacrolimus, trebuie administrată o doză inițială de 0,20–0,30 mg/kg și zi, de două ori pe zi (de exemplu, dimineața și seara).

#### *Tratamentul rejetului de alogrefă după alte tipuri de transplant alogen*

Dozele recomandate pentru transplantul de plămâni, pancreas sau intestine sunt bazate pe date clinice limitate din studii prospective cu Prograf. Prograf a fost utilizat la pacienții cu transplant de plămân cu o doză inițială de 0,10-0,15 mg/kg și zi, la pacienții cu transplant pancreatic doza inițială a fost de 0,2 mg/kg și zi, iar la pacienții cu transplant de intestin doza inițială a fost de 0,3 mg/kg și zi.

#### Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Stabilirea dozelor trebuie să se realizeze, în primul rând, în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale, însoțită de monitorizarea concentrațiilor minime de tacrolimus în sângele total.

Pentru optimizarea dozării sunt disponibile câteva imunoteste ce determină concentrația de tacrolimus în sângele total. Comparatiile între concentrațiile plasmatice publicate în literatură și valorile individuale din practica clinică trebuie evaluate cu precauție și în condițiile unei cunoașteri temeinice a metodelor de testare utilizate. În activitatea clinică de zi cu zi, concentrațiile în sângele total sunt monitorizate cu ajutorul imunotestelor.

Relația dintre concentrațiile sanguine minime de tacrolimus ( $C_{12}$ ) și expunerea sistemică ( $ASC_{0-12}$ ) este similară între cele 2 forme farmaceutice, Modigraf granule și Prografcapsule.

În perioada post-transplant trebuie monitorizată concentrația sanguină minimă de tacrolimus. În cazul administrării de Modigraf, concentrația sanguină minimă de tacrolimus trebuie determinată la aproximativ 12 ore de la administrare, chiar înainte de administrarea următoarei doze. Este recomandată monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice minime în primele 2 săptămâni post-transplant, urmată de monitorizarea periodică pe durata tratamentului. Concentrația plasmată minimă de tacrolimus trebuie monitorizată cel puțin de două ori pe săptămână în timpul perioadei post-transplant precoce și apoi periodic în timpul perioadei de întreținere. De asemenea, concentrațiile plasmatice minime de tacrolimus trebuie atent monitorizate în cazul apariției semnelor

de toxicitate sau de rejet acut, în urma conversiei de la Modigraf granule la Prograf capsule, ajustării dozei, schimbărilor în tratamentul imunosupresor sau administrării concomitente de substanțe care pot influența concentrația de tacrolimus în sângele total (vezi pct. 4.5). Frecvența determinărilor plasmatică depinde de necesitățile clinice. Întrucât tacrolimus este un medicament cu un clearance mic, la ajustarea schemei de dozare a Modigraf poate dura câteva zile până se atinge starea de echilibru (vezi pct. 5.2).

Datele obținute din studiile clinice au arătat că majoritatea pacienților poate fi controlată cu succes dacă valoarea concentrației plasmatică minime de tacrolimus este menținută sub 20 nanograme/ml. Pentru interpretarea valorilor concentrației plasmatică de tacrolimus trebuie ținut cont de starea clinică a pacientului. În practica clinică, în perioada post-transplant precoce, valorile concentrațiilor plasmatică minime de tacrolimus sunt menținute, în general, în intervalul cuprins între 5 și 20 nanograme/ml, la pacienții cu transplant hepatic, și în intervalul cuprins între 10 și 20 nanograme/ml, la cei cu transplant renal sau de cord. Pe durata tratamentului de întreținere, concentrațiile plasmatică variază, la bolnavii cu transplant hepatic, renal sau cardiac, între 5 și 15 nanograme/ml.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor pentru menținerea unor valori ale concentrației sanguine minime în intervalul țintă recomandat.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Întrucât farmacocinetica tacrolimusului nu este influențată de funcția renală (vezi pct. 5.2), nu este necesară o ajustare suplimentară a dozelor. Cu toate acestea, având în vedere potențialul nefrototoxic al tacrolimusului, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (prin determinări repetate ale valorii creatininemiei, a clearance-ului la creatinină și monitorizarea diurezei).

##### *Diferențe etnice*

În comparație cu caucazienii, pacienții de rasă neagră pot necesita doze mai mari de tacrolimus pentru realizarea concentrațiilor sanguine minime similare.

##### *Sexul*

Nu există dovezi care să arate că pacienții bărbați sau femei necesită doze diferite pentru realizarea concentrațiilor sanguine minime similare.

##### *Pacienții vârstnici*

Nu există, până în prezent, dovezi care să ateste necesitatea reducerii dozelor la pacienții vârstnici.

##### *Copii și adolescenți*

În general copiii și adolescenții necesită doze mai mari de 1,5-2 ori mai mari în comparație cu cele destinate adulților pentru a atinge aceleași concentrații plasmatică.

#### Mod de administrare

Terapia cu tacrolimus este în general inițiată pe cale orală. Dacă este necesar, inițierea tratamentului cu tacrolimus se poate face prin administrarea de Modigraf sub formă de granule dizolvate în apă, administrate prin sondă nazo-gastrică.

Se recomandă ca doza zilnică orală de Modigraf să se administreze de două ori pe zi (de exemplu dimineața și seara).

În general, Modigraf granule trebuie administrate în condiții de repaus alimentar sau cu cel puțin o oră înainte sau la 2-3 ore după masă, pentru asigurarea unei absorbții maxime (vezi pct. 5.2).

Doza necesară se calculează în funcție de greutatea corporală a pacientului, utilizând numărul minim de pliculețe necesare. Suspensia se prepară într-o cană și trebuie utilizate câte 2 ml de apă (la temperatura camerei) pentru fiecare 1 mg tacrolimus (până la maximum 50 ml, în funcție de greutatea corporală). Nu trebuie utilizate materiale care conțin policlorură de vinil (PVC) (vezi

pct. 6.2). Granulele se toarnă peste apă și se amestecă. Nu se recomandă utilizarea lichidelor sau altor ustensile pentru golirea plicurilor. Suspensia poate fi administrată utilizând o seringă sau înghițită direct de către pacient. Apoi cana este clătită cu aceeași cantitate de apă, și administrată pacientului. Suspensia trebuie administrată imediat după preparare.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la tacrolimus sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Hipersensibilitate la alte macrolide.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la siguranța utilizării de Modigraf granule după o trecere temporară a tratamentului de la Prograf sau Advagraf, la pacienții aflați în stare clinică critică.

Întrucât nu poate fi exclusă existența de diferențe semnificative clinic între biodisponibilitățile dintre cele două forme de prezentare, tratamentul cu Modigraf nu trebuie să fie înlocuit cu cel cu Advagraf. Au fost observate erori de medicație, incluzând trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus. Acestea au condus la apariția de reacții adverse grave, inclusiv rejețul grefei sau apariția altor reacții adverse care ar putea fi consecința atât a unei expuneri sistemice scăzute la tacrolimus, cât și a unei expuneri sistemice crescute la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți în tratament cu o singură formă farmaceutică de tacrolimus, în schema corespunzătoare de administrare zilnică a dozelor; modificări ale formei farmaceutice administrate sau ale modului de administrare trebuie făcute numai sub atenta supraveghere a medicului specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În perioada inițială post-transplant trebuie efectuată monitorizarea de rutină a următorilor parametri: tensiunea arterială, ECG, statusul neurologic și vizual, glicemia în condiții de repaus alimentar, electroliții (în special potasiul), testele funcționale hepatice și renale, parametri hematologici, probele de coagulare și proteinele plasmatiche. Dacă se decelează modificări clinic semnificative, se va avea în vedere ajustarea schemei de tratament imunosupresor.

#### Substanțe cu potențial de interacțiune

Inhibitorii sau inductorii CYP3A4 pot fi administrați concomitent cu tacrolimus doar după consultarea unui medic specialist în transplant, din cauza potențialului de interacțiuni medicamentoase, care pot avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv rejețul grefei sau toxicitate (vezi pct. 4.5).

#### *Inhibitori CYP3A4*

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 poate crește concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate, neurotoxicitate și prelungirea intervalului QT. Se recomandă evitarea administrării de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină, claritromicină sau josamicină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant pentru ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare. Funcția renală, ECG inclusiv intervalul QT și starea clinică a pacientului trebuie de asemenea monitorizate îndeaproape. Ajustarea dozelor trebuie realizată în funcție de situația fiecărui pacient în parte. Poate fi necesară reducerea imediată a dozei la momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inhibitorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus subterapeutice și, de aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

### *Inductori ai CYP3A4*

Utilizarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate crește riscul rejecției de alogrefă. Se recomandă evitarea administrării de inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, fenitoină, carbamazepină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant pentru ajustarea corespunzătoare a dozelor de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare. Funcția grefei trebuie de asemenea monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inductorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus supratherapeutice. De aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

### *Glicoproteina P*

Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a tacrolimusului cu medicamente care inhibă glicoproteina P, întrucât poate apărea o creștere a concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului. Concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizate. Poate fi necesară o ajustare a dozei de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

### *Preparate din plante*

Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau alte preparate din plante trebuie evitate pe parcursul tratamentului cu Modigraf, datorită riscului de producere a unor interacțiuni ce pot duce fie la o scădere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus și un efect clinic redus al tacrolimusului, fie la o creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus și risc de toxicitate al tacrolimusului (vezi pct. 4.5).

### *Alte interacțiuni*

Se recomandă evitarea administrării asociate de tacrolimus și ciclosporină. Administrarea de tacrolimus la pacienți tratați anterior cu ciclosporină trebuie să se facă cu prudență. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Se recomandă evitarea aportului crescut de potasiu și a diureticelor care economisesc potasiu (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi neurotoxice poate crește riscul de apariție a acestor efecte (vezi pct. 4.5).

### Vaccinarea

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare; de aceea, este posibil ca vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus să fie mai puțin eficace. Trebuie evitată administrarea vaccinurilor vii atenuate.

### Nefrotoxicitatea

Tacrolimus poate duce la insuficiență a funcției renale la pacienții post-transplant. Insuficiența renală acută fără intervenție activă poate evolua spre insuficiență renală cronică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece poate fi necesară reducerea dozei de tacrolimus. Riscul de nefrotoxicitate poate crește atunci când tacrolimus este administrat concomitent cu medicamente asociate cu nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5). Se recomandă evitarea administrării de tacrolimus concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect nefrototoxic. Atunci când administrarea concomitentă nu poate fi evitată, concentrația sanguină minimă de tacrolimus și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape și, dacă apare nefrotoxicitate, trebuie avută în vedere reducerea dozelor.

### Tulburări gastrointestinale

Perforarea gastrointestinală a fost raportată la pacienți tratați cu tacrolimus. Având în vedere că perforarea gastrointestinală este un eveniment medical important, care poate determina o situație care să pună viața în pericol sau să fie gravă, trebuie avut în vedere tratamentul corespunzător imediat după



apariția unor simptome sau semne suspecte.

Întrucât concentrațiile sanguine de tacrolimus se pot modifica semnificativ în timpul episoadelor de diaree, se recomandă monitorizarea suplimentară a concentrației sanguine de tacrolimus pe durata acestor episoade.

#### Afecțiuni cardiace

S-a observat rareori prezența hipertrofiei ventriculare sau septale, raportate drept cardiomiopatie. Majoritatea cazurilor au fost reversibile, apărând în special la valori ale concentrației sanguine minime de tacrolimus mult mai mari decât concentrațiile maxime recomandate. La creșterea riscului de apariție a unor asemenea afecțiuni au mai fost implicați următorii factori: afecțiune cardiacă preexistentă, tratament corticosteroid, hipertensiune arterială, disfuncție renală sau hepatică, infecțiile, supraîncărcare lichidiană și edeme. În consecință, pacienții cu risc, mai ales copiii sau pacienții care urmează tratament imunosupresor agresiv, trebuie monitorizați ecocardiografic sau ECG, pre- și post-transplant (de exemplu, inițial, la 3 luni, apoi la 9- 12 luni). Dacă apar anomalii, se recomandă reducerea dozei de Modigraf sau, eventual, schimbarea medicamentului imunosupresor. Tacrolimus poate prelunge intervalul QT și poate determina apariția torsadei vârfurilor. Este necesară adoptarea unei atitudini prudente în cazul pacienților cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv al pacienților cu istoric personal sau familial de sindrom QT prelungit, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii și dezechilibre electrolitice. De asemenea, trebuie acționat cu prudență în cazul pacienților cu suspiciune sau diagnostic de sindrom de interval QT prelungit congenital sau dobândit sau al celor care primesc medicație concomitentă cunoscută să determine prelungirea intervalului QT, să inducă dezechilibre electrolitice sau creșterea expunerii la tacrolimus (vezi pct. 4.5).

#### Afecțiuni limfoproliferative sau maligne

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția de afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB) (vezi pct. 4.8). O asociere de imunosupresoare cum sunt anticorpilor antilimfocitari (de exemplu basiliximab, daclizumab) administrați concomitent crește riscul de apariție a afecțiunilor limfoproliferative asociate cu VEB. La pacienții cu antigenul capsidic viral (ACV) VEB-negativ s-a raportat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. De aceea, la acest grup de pacienți, serologia antigenului capsidic viral al virusului Epstein-Barr (ACV-VEB) trebuie stabilită înaintea începerii tratamentului cu Modigraf. Se recomandă monitorizarea cu atenție a ACV-PCR în cursul tratamentului.

Pozitivarea VEB-PCR poate persista luni de zile și nu este *per se* un indicator al afecțiunii limfoproliferative sau al limfomului.

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare puternice, nu se cunoaște riscul declanșării unor neoplazii secundare (vezi pct. 4.8).

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare, datorită riscului de apariție a afecțiunilor maligne cutanate, se recomandă evitarea expunerii la soare și la radiații ultraviolete, prin aplicarea unor măsuri fotoprotectoare, purtarea de haine de protecție și utilizarea cremelor cu indice fotoprotector mare.

#### Infecții, inclusiv infecții oportuniste

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv cu Modigraf, prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice), de exemplu infecție cu CMV, nefropatie asociată cu virusul BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC. Pacienții au, de asemenea, un risc crescut de infecții de tip hepatite virale (de exemplu, reactivarea hepatitei B și C și infecție de novo, precum și hepatita E, care poate deveni cronică). Aceste infecții sunt frecvent determinate de o imunosupresie majoră totală și pot duce la afecțiuni grave sau letale inclusiv rețetul de grefă pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați la care apar deteriorare a funcției hepatice sau funcției renale sau simptome neurologice. Prevenția și abordarea terapeutică trebuie să corespundă ghidurilor clinice adecvate.

#### Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția sindromului de encefalopatie posterioară

reversibilă (SEPR). În cazul în care la pacienții care urmează tratament cu tacrolimus apar simptome care să indice apariția SEPR, cum sunt cefalee, alterarea statusului mental, convulsii și tulburări vizuale, se recomandă efectuarea unor investigații radiologice suplimentare (de exemplu IRM). Dacă este diagnosticat SEPR se recomandă controlul adecvat al tensiunii arteriale și al convulsiilor și oprirea imediată a tratamentului sistemic cu tacrolimus. Majoritatea pacienților se refac complet după administrarea măsurilor adecvate.

#### Tulburări oculare

Tulburările oculare, progresând uneori până la pierderea vederii, au fost raportate la pacienții tratați cu tacrolimus. În unele cazuri a fost raportată rezolvarea problemelor atunci când s-a trecut pe imunosupresie alternativă. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze modificările în acuitatea vizuală, vederea culorilor, vedere încețoșată sau defect de câmp vizual, iar în astfel de cazuri, evaluarea promptă este recomandată cu trimiterea la un oftalmolog, după caz.

#### Microangiopatie trombotică (MAT) (inclusiv sindrom hemolitic uremic (SHU) și purpură trombotică trombocitopenică (PTT))

La pacienții care prezintă anemie hemolitică, trombocitopenie, fatigabilitate, manifestări neurologice fluctuante, insuficiență renală și febră, trebuie luat în considerare diagnosticul de MAT, inclusiv purpură trombotică trombocitopenică (PTT) și sindrom hemolitic uremic (SHU), care determină uneori insuficiență renală sau evoluție letală. Dacă se stabilește diagnosticul de MAT, este necesar un tratament prompt, iar întreruperea tratamentului cu tacrolimus trebuie luată în considerare, la aprecierea medicului curant.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv sindrom hemolitic uremic și purpură trombotică trombocitopenică).

#### Aplazia eritrocitară pură

La pacienții tratați cu tacrolimus s-au raportat cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP). Toți acești pacienți prezentau factori de risc pentru aplazia eritrocitară pură, cum ar fi infecție cu parvo-virusul B19, afecțiuni preexistente sau medicație concomitentă asociată cu AEP.

#### Grupe speciale de pacienți

Există experiență limitată în cazul pacienților non-caucazieni și al pacienților cu risc imunologic crescut (de exemplu cu transplant repetat, dovezi privind prezența unui set de anticorpi reactivi (panel reactive antibodies, PRA)).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

#### Excipienți

Deoarece Modigraf granule conține lactoză, acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție glucoză-galactoză. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic, „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni metabolice

Tacrolimusul disponibil pe cale sistemică este metabolizat hepatic de către CYP3A4. Există și dovezi ale metabolizării gastrointestinale, de către CYP3A4, în peretele intestinal. Utilizarea concomitentă a unor medicamente sau preparate din plante cunoscute pentru efectul lor inhibitor sau inductor asupra CYP3A4 poate influența metabolizarea tacrolimusului, crescând sau scăzând, prin urmare, concentrațiile sanguine ale acestuia. În mod similar, întreruperea administrării acestor medicamente sau preparate din plante poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, și, prin urmare, concentrațiile sanguine de tacrolimus.

Studiile farmacocinetice au arătat că aceste creșteri ale concentrațiilor sanguine de tacrolimus

observate în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 sunt în principal rezultatul creșterii biodisponibilității orale a tacrolimusului, pe baza inhibării metabolizării la nivel gastrointestinal. Efectele asupra clearance-ului hepatic sunt mai puțin pronunțate.

Dacă se administrează concomitent substanțe care pot influența metabolizarea prin CYP3A4, se recomandă cu insistență monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, precum și monitorizarea funcției grefei, a intervalului QT prelungit (prin ECG), a efectelor la nivel renal precum și a altor reacții adverse, inclusiv neurotoxicitate, cu ajustarea corespunzătoare sau întreruperea administrării dozei de tacrolimus, pentru menținerea unei expuneri similare (vezi pct. 4.2 și 4.4). În mod similar, pacienții trebuie atent monitorizați atunci când tacrolimus este utilizat concomitent cu mai multe substanțe care pot influența CYP3A4, având în vedere faptul că efectele expunerii la tacrolimus pot fi amplificate sau scăzute.

Medicamentele care influențează tacrolimus sunt prezentate în tabelul de mai jos. Exemplele de interacțiuni cu alte medicamente nu sunt complete sau exhaustive. Prin urmare, este necesară studierea atentă a etichetei fiecărui medicament administrat concomitent cu tacrolimus, pentru informații referitoare la calea de metabolizare și modalitățile de interacțiune, potențialele riscuri și măsurile specifice care trebuie luate în cazul administrării concomitente.

#### Medicamente care au efect asupra tacrolimus

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Grepfrut sau suc de grepfrut	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și poate crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungirea intervalului QT) [vezi pct. 4.4].	Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut
Ciclosporină	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive.	Utilizarea simultană a ciclosporinei și tacrolimusului trebuie evitată [vezi pct. 4.4].
Medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice: aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicină, sulfametoxazol + trimetoprim, AINS, ganciclovir, aciclovir, amfotericină B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Pot crește efectele nefrotoxice sau neurotoxice ale tacrolimusului.	Se recomandă evitarea administrării concomitente de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se monitorizează funcția renală și alte reacții adverse și se ajustează doza de tacrolimus dacă este necesar.

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Inhibitori puternici ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, telitromicină, troleandomicină, claritromicină, josamicină), inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibitori de protează HVC (de exemplu, telaprevir, boceprevir și combinația de ombitasvir și paritaprevir cu ritonavir, atunci când este utilizată cu și fără dasabuvir), nefazodonă, potențatorul farmacocinetic cobicistat și inhibitorii tirozin kinazei idelalisib, ceritinib. S-au observat, de asemenea, interacțiuni puternice cu antibioticul macrolid eritromicină</p>	<p>Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, nefrotoxicitate, neurotoxicitate, prelungirea intervalului QT), ceea ce implică necesitatea unei monitorizări atente [vezi pct. 4.4].</p> <p>O creștere rapidă și bruscă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea chiar și la 1-3 zile de la administrarea concomitentă, în pofida faptului că doza de tacrolimus a fost prompt redusă. Expunerea globală la tacrolimus poate crește de &gt; 5. Când sunt administrate concomitent combinații cu ritonavir, expunerea la tacrolimus poate crește &gt;50 ori. Aproape toți pacienții pot necesita o reducere a dozei de tacrolimus și poate fi necesară de asemenea întreruperea temporară a administrării de tacrolimus. Efectul asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate persista mai multe zile după încetarea administrării concomitente.</p>	<p>Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, nu poate fi evitată, se va lua în considerare omiterea dozei de tacrolimus în ziua în care este inițiată administrarea unui inhibitor puternic al CYP3A4. Se reia administrarea de tacrolimus a doua zi la o doză redusă pe baza concentrațiilor sanguine de tacrolimus. Modificările dozei și/sau frecvenței de administrare trebuie realizate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după caz, în funcție de concentrațiile sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului (începând cu primele zile de administrare concomitentă), monitorizate pe parcursul acestuia și re-evaluate la și după terminarea utilizării cu inhibitor CYP3A4. După terminarea administrării, doza și frecvența administrării adecvate de tacrolimus trebuie să fie ghidate de concentrațiile sanguine de tacrolimus. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.</p>

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, azitromicină), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, nifedipină, nicardipină, diltiazem, verapamil), amiodaronă, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, medicamentele antivirale pentru VHC elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir, medicamentul antiviral pentru CMV letermovir și inhibitorii tirozin kinazei nilotinib, crizotinib și imatinib, precum și preparatele din plante (chinezești) care conțin extracte de <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungirea intervalului QT) [vezi pct. 4.4]. Poate apărea o creștere rapidă a concentrației sanguine de tacrolimus.</p>	<p>Se monitorizează frecvent concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral, începând din primele zile de administrare concomitentă. Dacă este necesar, se reduce doza de tacrolimus [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.</p>
<p><i>In vitro</i> s-a demonstrat că următoarele substanțe sunt potențiali inhibitori ai metabolizării tacrolimusului: bromocriptină, cortizon, dapsonă, ergotamină, gestoden, lidocaină, mefenitoină, midazolam, nilvadipină, noretisteronă, chinidină, tamoxifen</p>	<p>Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungirea intervalului QT) [vezi pct. 4.4].</p>	<p>Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se reduce doza de tacrolimus dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.</p>

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inductori puternici ai CYP3A4: rifampicină, fenitoină, carbamazepină, apalutamidă, enzalutamidă, mitotan sau sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet [vezi pct. 4.4]. Efectul maxim asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea în decurs de 1-2 săptămâni de la începutul administrării concomitente. Efectul poate persista 1-2 săptămâni după terminarea tratamentului.	Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, pacienții ar putea necesita o creștere a dozei de tacrolimus. Modificările dozei de tacrolimus trebuie efectuate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după cum este necesar pe baza concentrațiilor sanguine minime de tacrolimus care trebuie evaluate la începutul tratamentului, monitorizate frecvent pe parcursul acestuia (începând cu primele zile) și re-evaluate la și după terminarea administrării de inductor al CYP3A4. După terminarea administrării inductorului CYP3A4 doza de tacrolimus trebuie ajustată treptat. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Inductori moderați ai CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazidă, rifabutină, efavirenz, etravirină, nevirapină; inductori slabi ai CYP3A4: flucloxacilină	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet [vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Caspofungină	Poate scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet. Mecanismul de interacțiune nu a fost confirmat.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Canabidiol (inhibitor de gp-P)	Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului în timpul utilizării concomitente a tacrolimusului cu canabidiol. Acest lucru poate fi determinat de inhibarea glicoproteinei P la nivel intestinal, ducând la biodisponibilitatea crescută a tacrolimusului.	Tacrolimusul și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizând cu atenție reacțiile adverse. Se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale tacrolimusului și se va ajusta doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2 și 4.4].

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Medicamente cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatică, de exemplu: AINS, anticoagulante orale sau antidiabetice orale	Tacrolimus se leagă extensiv de proteinele plasmatică. Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte substanțe active cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatică.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus dacă este necesar [vezi pct. 4.2].
Agenți prokinetici: metoclopramidă, cimetidină și hidroxid de magneziu-aluminiu	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungirea intervalului QT).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.
Dozele de întreținere de corticosteroizi	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejeț [vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Doze mari de prednisolon sau metilprednisolon	Pot afecta concentrațiile sanguine de tacrolimus (creștere sau scădere) atunci când sunt administrate în tratamentul rejețului acut.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus dacă este necesar.
Terapie cu medicamente cu acțiune antivirală directă (DAA)	Poate influența farmacocinetica tacrolimusului din cauza modificărilor funcției hepatice care au loc în timpul terapiei DAA, asociate clearance-ului virusului hepatitic. Poate apărea o scădere a concentrației sanguine de tacrolimus. Cu toate acestea, potențialul de inhibare a CYP3A4 al unor medicamente DAA poate contracara acest efect sau duce la creșterea concentrațiilor sanguine de tacrolimus.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus dacă este necesar, pentru a asigura eficacitate și siguranță continue.

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu un inhibitor țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus) poate crește riscul de microangiopatie trombotică (inclusiv sindrom hemolitic uremic și purpură trombotică trombocitopenică) (vezi pct. 4.4).

Deoarece tratamentul cu tacrolimus poate fi asociat cu hiperpotasemie sau poate accentua o hiperpotasemie preexistentă, trebuie evitat aportul crescut de potasiu sau administrarea de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, amilorid, triamteren sau spironolactonă) (vezi pct. 4.4). Se impune prudență atunci când tacrolimus se administrează concomitent cu alte medicamente care cresc valoarea potasemiei, cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece

trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, similar cu amilorid. Se recomandă monitorizarea atentă a valorii potasemiei.

#### Efectul tacrolimusului asupra metabolizării altor medicamente

Tacrolimus este un cunoscut inhibitor al CYP3A4; astfel, utilizarea lui concomitent cu alte medicamente, despre care se știe că sunt metabolizate de CYP3A4, poate afecta metabolizarea acestora.

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei este crescut când se administrează concomitent cu tacrolimus. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive. De aceea, nu se recomandă administrarea asociată a ciclosporinei și a tacrolimus și se impune prudență când se administrează tacrolimus la pacienții cărora li s-a administrat anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a demonstrat că tacrolimus crește concentrația sanguină a fenitoinei.

Întrucât tacrolimus poate reduce clearance-ul anticoncepționalelor steroidiene, crescând expunerea hormonală, o atenție deosebită trebuie acordată luării deciziilor legate de tratamentul contraceptiv.

Sunt disponibile date limitate privind interacțiunea dintre tacrolimus și statine. Datele clinice sugerează că farmacocinetica statinelor este, în mare măsură, neinfluențată de administrarea concomitentă a tacrolimusului.

O serie de studii efectuate la animale au demonstrat că tacrolimus poate să reducă clearance-ul și să prelungească timpul de înjumătățire plasmatică al pentobarbitalului și al fenazonei.

Acid micofenolic. Se recomandă prudență atunci când se trece de la terapia asociată cu ciclosporină, care interferează cu recircularea enterohepatică a acidului micofenolic, la tacrolimus, care nu are acest efect, deoarece acest lucru poate determina modificări ale expunerii la acidul micofenolic.

Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al acidului micofenolic au potențialul de a reduce concentrația plasmatică și eficacitatea acidului micofenolic. Monitorizarea terapeutică a medicamentului acid micofenolic poate fi adecvată atunci când se trece de la ciclosporină la tacrolimus sau invers.

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare; de aceea este posibil ca vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus să fie mai puțin eficace. Se recomandă evitarea utilizării vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.4).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

S-a demonstrat că, la om, tacrolimusul poate traversa placenta. Datele limitate provenite de la pacientele cu transplant de organ nu a permis identificarea unui risc crescut al reacțiilor adverse în timpul sau asupra evoluției sarcinii sub tratament cu tacrolimus, în comparație cu alte imunosupresoare. Totuși, au fost raportate cazuri de avort spontan. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. La femeile gravide tratamentul cu tacrolimus poate fi luat în considerare când nu sunt disponibile alte soluții mai sigure și când beneficiul urmărit justifică potențialele riscuri asupra fătului. În caz de expunere *in utero*, se recomandă monitorizarea nou-născuților pentru potențialele evenimente adverse ale tacrolimusului (în special efecte renale). Există riscul de naștere prematură (<37 de săptămâni) (incidență 66 din 123 nașteri, adică 53,7%; totuși datele arată că majoritatea nou-născuților au avut o greutate normală pentru vârsta gestațională), precum și cel de hiperpotasemie la nou-născuți (incidență 8 din 111 nou-născuți, adică 7,2%), care, totuși, se normalizează spontan.

La șobolani și iepuri, tacrolimusul a determinat toxicitate embriofetală, la doze demonstrate a fi toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Tacrolimus a afectat fertilitatea la șobolanii de sex masculin (vezi pct. 5.3).

### Alăptarea

Datele obținute la om demonstrează că tacrolimusul este excretat în laptele uman. Întrucât nu pot fi excluse efectele nocive asupra nou-născutului, femeile nu trebuie să alăpteze pe durata tratamentului cu tacrolimus.

### Fertilitatea



La șobolani s-a constatat un efect negativ al tacrolimusului asupra fertilității masculine sub forma reducerii motilității și a numărului de spermatozoizi (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tacrolimusul poate induce tulburări de vedere și neurologice. Acest efect poate fi accentuat dacă tacrolimusul se administrează concomitent cu alcoolul etilic.

Nu au fost efectuate studii asupra efectelor tacrolimusului (Modigraf) asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Având în vedere afecțiunea de bază și administrarea simultană a mai multor medicamente, profilul reacțiilor adverse asociate medicamentelor imunosupresoare este, deseori, dificil de stabilit.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (apărând la > 10% dintre pacienți) sunt tremorul, alterarea funcției renale, hiperglicemie, diabet zaharat, hiperpotasemie, infecții, hipertensiune arterială și insomnie.

##### Lista reacțiilor adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită ca fiind următoarea: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

##### Infecții și infestări

Similar altor medicamente imunosupresoare potente, pacienții tratați cu tacrolimus au frecvent un risc crescut de infecții (virale, bacteriene, fungice, protozoarice). Poate fi agravată evoluția unor infecții preexistente. Pot apărea atât infecții generalizate cât și localizate.

La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv Modigraf, au fost raportate atât cazuri de infecție cu CMV, nefropatie asociată cu infecții cu virusul BK, cât și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă asociată cu infecții cu virusul JC.

##### Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare au un risc crescut de a dezvolta tumori maligne. Tratamentul cu tacrolimus a fost asociat cu dezvoltarea de tumori benigne dar și maligne, inclusiv afecțiuni limfoproliferative asociate cu VEB și tumori maligne cutanate.

##### Tulburări hematologice și limfatice

frecvente:	anemie, trombocitopenie, leucopenie, anomalii ale analizelor eritrocitelor, leucocitoză
mai puțin frecvente:	coagulopatii, pancitopenie, neutropenie, probe de coagulare și de sângerare anormale, microangiopatie trombotică
rare:	purpură trombotică trombocitopenică, hipoprotrombinemie
cu frecvență necunoscută:	aplazie eritrocitară pură, agranulocitoză, anemie hemolitică, neutropenie febrilă

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost observate reacții alergice și anafilactoidice la pacienții aflați în tratament cu tacrolimus (vezi pct. 4.4).

##### Tulburări endocrine

rare: hirsutism

##### Tulburări metabolice și de nutriție

foarte frecvente: diabet zaharat, hiperglicemie, hiperpotasemie  
frecvente: acidoză metabolică, alte diselectrolitemii, hiponatremie, supraîncărcare lichidiană, hiperuricemie, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipocalcemie, scăderea poftei de mâncare, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, hipofosfatemie  
mai puțin frecvente: deshidratare, hipoglicemie, hipoproteinemie, hiperfosfatemie

#### Tulburări psihice

foarte frecvente: insomnie  
frecvente: confuzie și dezorientare, depresie, simptome de anxietate, halucinații și tulburări mintale, dispoziție depresivă, tulburări și afecțiuni ale stării de dispoziție, coșmaruri  
mai puțin frecvente: tulburări psihotice

#### Tulburări ale sistemului nervos

foarte frecvente: cefalee, tremor  
frecvente: tulburări ale sistemului nervos, convulsii, tulburări ale stării de conștiență, neuropatie periferică, amețeli, parestezii și disestezii, afectarea scrisului  
mai puțin frecvente: encefalopatie, hemoragii la nivelul sistemului nervos central și accidente vasculare cerebrale, comă, afectarea vorbirii și a limbajului, paralizii și pareze, amnezie  
rare: hipertonie  
foarte rare: miastenie  
cu frecvență necunoscută: sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

#### Tulburări oculare

frecvente: tulburări oculare, vedere încețoșată, fotofobie  
mai puțin frecvente: cataractă  
rare: cecitate  
cu frecvență necunoscută: neuropatie optică

#### Tulburări acustice și vestibulare

frecvente: tinitus  
mai puțin frecvente: hipoacuzie  
rare: surditate neurosenzorială  
foarte rare: afectarea auzului

#### Tulburări cardiace

frecvente: boală coronariană ischemică, tahicardie  
mai puțin frecvente: insuficiență cardiacă, aritmii ventriculare și stop cardiac, aritmii supraventriculare, cardiomiopatie, hipertrofie ventriculară, palpitații  
rare: pericardită exsudativă  
foarte rare: torsada vârfulilor

#### Tulburări vasculare

foarte frecvente: hipertensiune arterială  
frecvente: evenimente tromboembolice și ischemice, afecțiuni hipotensive de cauză vasculară, hemoragii, afecțiuni vasculare periferice  
puțin frecvente: tromboză venoasă profundă a membrelor, șoc, infarct

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

frecvente: boli pulmonare parenchimatose, dispnee, pleurezie, tuse, faringită, congestie și inflamație nazală  
mai puțin frecvente: insuficiență respiratorie, boli de tract respirator, astm bronșic  
rare: sindrom de detresă respiratorie acută

#### Tulburări gastro-intestinale

foarte frecvente:	diaree, greață
frecvente:	semne și simptome gastro-intestinale, vărsături, dureri gastro-intestinale și abdominale, afecțiuni inflamatorii gastro-intestinale, hemoragie gastro-intestinală, ulcerații și perforare gastro-intestinală, ascită, stomatită și ulcerații, constipație, semne și simptome de dispepsie, flatulență, balonare și distensie, scaune de consistență scăzută
mai puțin frecvente:	pancreatită acută și cronică, ileus paralytic, sindrom de reflux gastroesofagian, evacuare gastrică dificilă
rare:	pseudochist pancreatic, subileus

#### Tulburări hepatobiliare

comune:	afecțiuni ale căilor biliare, leziuni hepatocelulare și hepatită, coleastă și icter, boală
rare:	veno-ocluzivă hepatică, tromboză de arteră hepatică
foarte rare:	insuficiență hepatică

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

frecvente:	eruptions cutanate, prurit, alopecie, acnee, hipersudorație
mai puțin frecvente:	dermatită, fotosensibilitate
rare:	necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell)
foarte rare:	sindrom Stevens-Johnson

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

frecvente:	artralgi, dorsalgi, spasme musculare, dureri la nivelul extremităților
mai puțin frecvente:	tulburări articulare
rare:	diminuare a mobilității

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

foarte frecvente:	alterare a funcției renale
frecvente:	insuficiență renală, insuficiență renală acută, nefropatie toxică, necroză tubulară renală, anomalii urinare, oligurie, simptome vezicale și uretrale
mai puțin frecvente:	sindrom hemolitic uremic, anurie
foarte rare:	nefropatie, cistită hemoragică

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

mai puțin frecvente:	dismenoree și sângerare uterină
----------------------	---------------------------------

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

frecvente:	tulburări febrile, durere și disconfort, astenie, edem, tulburări de percepere a temperaturii corpului
mai puțin frecvente:	afecțiuni asemănătoare gripei, nervozitate, senzație de anormalitate, insuficiență multiplă de organe, senzație de presiune toracică, intoleranță la temperatura mediului
rare:	lipotimie, ulcer, constricție toracică, sete
foarte rare:	creșterea volumului țesutului adipos

#### Investigații diagnostice

foarte frecvente:	valori anormale ale testelor care investighează funcția hepatică
frecvente:	creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline, creștere ponderală
mai puțin frecvente:	creștere a amilazemiei, modificări pe ECG, valori anormale ale frecvenței cardiace și pulsului, scădere ponderală, creștere a concentrației plasmatică a lactat dehidrogenazei
foarte rare:	modificări vizibile ecocardiografic, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă

#### Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

frecvente:	disfuncție primară a grefei
------------	-----------------------------

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Durerea la nivelul extremităților a fost descrisă într-o serie de rapoarte de caz publicate ca parte a sindromului de durere indus de calcineurină-inhibitor (CIPS). Acesta prezintă, de obicei, o durere bilaterală, severă și simetrică, ascendentă în extremitățile inferioare și poate fi asociată cu niveluri supra-terapeutice de tacrolimus. Sindromul poate răspunde la reducerea dozei de tacrolimus. În unele cazuri, a fost necesară trecerea la o imunosupresie alternativă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj accidental cu tacrolimus; simptomele au inclus tremor, cefalee, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie și creșterile concentrațiilor serice de uree, creatinină și alanil- aminotransferază.

Nu este disponibil niciun antidot specific pentru tratamentul cu tacrolimus. În caz de supradozaj, trebuie asigurate măsuri suportive generale și tratament simptomatic.

Datorită greutatei moleculare crescute, a hidrosolubilității scăzute și a legării extensive de eritrocite și de proteinele plasmatică, se anticipează că tacrolimus nu poate fi dializat. La câteva cazuri izolate de pacienți cu valori ale concentrațiilor plasmatică foarte mari, au fost efectuate cu succes proceduri de hemofiltrare sau hemodiafiltrare, pentru reducerea concentrațiilor toxice. În cazurile de intoxicație orală, lavajul gastric și/sau utilizarea de absorbantți (precum cărbunele activat) pot fi de folos, dacă sunt efectuate imediat după administrare.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de calcineurină, codul ATC: L04AD02

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

La nivel molecular, efectele tacrolimus par a fi mediate prin legarea de o proteină citozolică (FKBP12), responsabilă de acumularea intracelulară a compusului. Complexul FKBP12-tacrolimus se leagă specific și competitiv de calcineurină și o inhibă. Astfel este inhibată calea de transducție calciu-dependență a semnalului limfocitelor T, prevenind transcripția unui set distinct de gene care codifică limfokinele.

Tacrolimus este un medicament imunosupresor de potență ridicată, a cărui acțiune a fost demonstrată experimental atât *in vitro* cât și *in vivo*.

În particular, tacrolimus inhibă formarea limfocitelor citotoxice, care sunt, în principal, responsabile de rejetul grefei. Tacrolimus inhibă activarea limfocitelor T și proliferarea limfocitelor B dependente de limfocitele T helper, precum și formarea limfokinelor (precum interleukinele 2, 3 și  $\gamma$ -interferon) și expresia receptorului pentru interleukina 2.

#### Eficacitatea și siguranța clinică a tacrolimus administrat de două ori pe zi în transplante primare de organ

În studiile prospective publicate a fost analizat tacrolimus (administrat sub formă de Prograf capsule) cu administrare orală ca imunosupresor primar, la aproximativ 175 pacienți cu transplant pulmonar, 475 bolnavi cu transplant pancreatic și 630 pacienți cu transplant intestinal. Profilul global de siguranță al tacrolimus administrat pe cale orală, în aceste studii, pare să fie similar cu cel raportat în studiile mari, în care tacrolimus a fost folosit ca tratament primar la pacienți cu transplant hepatic, renal sau cardiac. Rezultatele celor mai importante studii sunt sintetizate mai jos.

### *Transplant pulmonar*

Analiza interimară a unui recent studiu multicentric prezintă rezultatele de la 110 pacienți care au fost repartizați randomizat 1:1, fie în grupul de pacienți tratați cu tacrolimus, fie în cel cu ciclosporină. Tacrolimus a fost administrat inițial intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,01-0,03 mg/kg și zi, sau oral, în doză de 0,05-0,3 mg/kg și zi. În primul an post-transplant s-a obținut o incidență mai mică a episoadelor de rejet acut în lotul pacienților tratați cu tacrolimus comparativ cu ciclosporină (11,5% față de 22,6%) și o incidență mai scăzută a rejetului cronic, a sindromului de bronșiolită obliterantă (2,86% față de 8,57%). Rata de supraviețuire a pacienților la un an post-transplant a fost de 80,8% în grupul tratat cu tacrolimus și de 83% în cel tratat cu ciclosporină.

Un alt studiu randomizat a cuprins 66 de pacienți tratați cu tacrolimus față de 67 de pacienți tratați cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,025 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,15 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 10 până la 20 nanograme/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 83%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 71%, în cel cu ciclosporină, iar rata de supraviețuire la doi ani a fost de 76% și, respectiv, de 66%. Episoadele de rejet acut la 100 de pacienți-zile au fost numeric mai puține în grupul tratat cu tacrolimus (0,85 episoade) decât în cel tratat cu ciclosporină (1,09 episoade). Bronșiolita obliterantă a apărut la 21,7% dintre pacienții din grupul tratat cu tacrolimus, comparativ cu 38,0% dintre cei din grupul tratat cu ciclosporină ( $p = 0,025$ ). Un număr semnificativ mai mare de subiecți tratați cu ciclosporină ( $n = 13$ ) a necesitat înlocuirea acesteia cu tacrolimus, decât numărul celor tratați cu tacrolimus, care au necesitat trecerea la tratament cu ciclosporină ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ).

Într-un alt studiu, desfășurat în două centre, 26 de pacienți au fost repartizați randomizat în grupul tratat cu tacrolimus față de 24 de pacienți în grupul tratat cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,05 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,1-0,3 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus între 12 și 15 ng/ml.

Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 73,1%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 79,2%, în cel cu ciclosporină. Perioada fără episoade de rejet acut a fost mai lungă în lotul tratat cu tacrolimus la 6 luni (57,7% față de 45,8%) și la un an post-transplant (50% față de 33,3%).

Cele 3 studii au relevat rate similare de supraviețuire. Incidența episoadelor de rejet acut a fost numeric mai scăzută la pacienții tratați cu tacrolimus, în toate cele 3 studii, iar într-unul dintre experimente a fost raportată o incidență semnificativ mai scăzută a sindromului de bronșiolită obliterantă la pacienții tratați cu tacrolimus.

### *Transplantul pancreatic*

Un studiu multicentric a inclus 205 pacienți la care s-a efectuat simultan transplant renal și pancreatic și care au fost randomizați în două grupuri, unul tratat cu tacrolimus ( $n=103$ ) și celălalt cu ciclosporină ( $n=102$ ). Doza inițială orală de tacrolimus *per* protocol a fost de 0,2 mg/kg și zi, cu ajustarea ulterioară a dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 8 până la 15 nanograme/ml, până în ziua 5, și de 5 până la 10 nanograme/ml după luna 6 post-transplant. Supraviețuirea grefei pancreatice la un an a fost semnificativ mai mare în cazul tacrolimus: 91,3% față de 74,5% cu ciclosporină ( $p < 0,0005$ ), în timp ce supraviețuirea grefei renale a fost similară în cele două grupuri. În total, 34 de pacienți au necesitat schimbarea tratamentului cu tacrolimus în loc de ciclosporină, în timp ce doar șase bolnavi tratați cu tacrolimus au necesitat terapie alternativă.

### *Transplantul intestinal*

Au fost publicate rezultatele unui singur studiu clinic, monocentric, care a urmărit eficacitatea tacrolimus pe cale orală ca tratament primar post-transplant intestinal. Ele au arătat că rata de supraviețuire a celor 155 de pacienți (65 numai cu transplant intestinal, 75 hepatic și intestinal și 25 multivisceral) tratați cu tacrolimus și prednison a fost de 75% la un an, 54% la cinci ani și de 42% la zece ani. În primii ani, doza inițială de tacrolimus oral a fost 0,3 mg/kg și zi. Rezultatele au fost îmbunătățite permanent, pe măsura creșterii experienței în decursul celor 11 ani. Astfel, se consideră că la ameliorarea rezultatelor de-a lungul timpului au contribuit diverse inovații, precum tehnicile de detectare precoce a infecției cu Epstein-Barr (VEB) sau VCM, augmentarea măduvei osoase, utilizarea ca adjuvant a antagonistului de interleukină-2 daclizumab, doze inițial mai scăzute de tacrolimus cu

valori țintă ale concentrației minime de tacrolimus de 10 până la 15 nanograme/ml și, mult mai recent, iradierea grefei.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

S-a demonstrat că, la om, tacrolimus poate fi absorbit la nivelul tractului gastrointestinal. Disponibilul de tacrolimus este în general rapid absorbit.

Modigraf granule este o formă farmaceutică cu eliberare imediată a tacrolimus, cu administrare de două ori pe zi.

Timpul mediu de atingere a concentrației sanguine maxime ( $C_{max}$ ) după administrarea pe cale orală a

Modigraf granule este între aproximativ 2 ore și 2,5 ore ( $t_{max}$ ).

Absorbția tacrolimusului este variabilă. Rezultatele unui studiu de bioechivalență efectuat la voluntari sănătoși au arătat că Modigraf granule a avut o biodisponibilitate cu 20% mai mare decât Prograf capsule. Biodisponibilitatea orală a tacrolimusului (investigată cu forma farmaceutică Prograf capsule) este în intervalul 20-25% (cu variații individuale la adulți între 6-43%, iar la copiii cu transplant renal între 3-77%). Biodisponibilitatea orală a tacrolimusului a fost redusă când acesta a fost administrat după mese.

Fluxul biliar nu influențează absorbția tacrolimus și, de aceea, tratamentul cu Modigraf granule se poate iniția pe cale orală.

La unii pacienți, tacrolimus pare să fie absorbit continuu, într-o perioadă lungă de timp, prezentând un profil de absorbție de tip “platou”.

Rata și durata absorbției tacrolimus este semnificativ crescută dacă este administrat în condiții de repaos alimentar. Prezența ingestiei de alimente determină scăderea atât a vitezei cât și a cantității de tacrolimus absorbită, efectul fiind mult mai pronunțat după o masă bogată în grăsimi. O masă bogată în carbohidrați are o influență mai mică.

La pacienții cu transplant hepatic stabilizat, biodisponibilitatea tacrolimus după administrarea orală a fost mai mică când s-a administrat după o masă cu conținut moderat de grăsimi (34% calorii). Scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ASC (27%) și  $C_{max}$  (50%), precum și creșterea  $T_{max}$  (173%) au fost evidente.

Într-un studiu care a cuprins pacienți cu transplant renal, stabili clinic, la care s-a administrat tacrolimus imediat după un mic dejun standard continental, efectul asupra biodisponibilității orale a fost mai puțin pronunțat. A fost evidentă scăderea ASC (2 până la 12%) și  $C_{max}$  (15 până la 38%), și creșterea  $T_{max}$  (38 până la 80%).

Există o strânsă corelație între ASC și valorile concentrației sanguine minime la starea de echilibru ale Modigraf. De aceea, monitorizarea acestor concentrații sanguine minime estimează fidel expunerea sistemică.

### Distribuție

La om, distribuția tacrolimusului după perfuzie intravenoasă poate fi descrisă drept bifazică.

În circulația sistemică, tacrolimusul se leagă în cantitate mare de eritrocite, într-un raport de distribuție de aproximativ 20:1 între sângele total/concentrația plasmatice. În plasmă, tacrolimus este legat de proteine plasmatice (> 98,8%), în special de albumina serică și de  $\alpha$ -1-acid glicoproteina.

Tacrolimus se distribuie pe scară largă în organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru în funcție de concentrația plasmatice este de aproximativ 1300 l (la subiecți sănătoși). În funcție de concentrația în sânge integral are o valoare medie de 47,6 l.

### Metabolizare

Tacrolimus este extensiv metabolizat hepatic, în special de izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și de izoenzima 3A5 a citocromului P450 (CYP3A5). Tacrolimus este de asemenea metabolizat considerabil la nivelul peretelui intestinal. Au fost identificați câțiva metaboliți. *In vitro* s-a demonstrat că doar unul dintre ei are o activitate imunosupresoare similară cu a tacrolimusului. Ceilați metaboliți au o activitate imunosupresoare minimă sau absentă. În circulația sistemică, doar unul dintre metaboliții inactivi este prezent în concentrații scăzute. Prin urmare, metaboliții nu influențează activitatea farmacologică a tacrolimusului.

## Eliminare

Tacrolimus este o substanță cu un clearance mic. La subiecții sănătoși, clearance-ul total mediu al organismului, estimat în funcție de concentrația în sângele total, a fost de 2,25 l/oră. La adulții cu transplant hepatic, renal sau cardiac s-au înregistrat valori de 4,1 l/oră, respectiv de 6,7 l/oră și 3,9 l/oră. Valoarea mai mare a clearance-ului observată post-transplant poate fi explicată de anumiți factori, precum valorile scăzute ale hematocritului și proteinemiei, care determină creșterea fracțiunii libere a tacrolimus sau accelerarea metabolică indusă de corticosteroizi.

Timpul de înjumătățire al tacrolimusului este lung și variabil. La subiecții sănătoși, durata medie a timpului de înjumătățire în sângele total este de aproximativ 43 ore. La adulți și copii cu transplant hepatic, timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 11,7 ore, respectiv 12,4 ore, comparativ cu 15,6 ore la adulți cu transplant renal. Creșterea clearance-ului duce la scăderea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu transplant.

După administrarea intravenoasă sau orală a tacrolimusului marcat cu  $^{14}\text{C}$ , cea mai mare parte a radiotrasorului a fost eliminată prin fecale. Aproximativ 2% a fost eliminată prin urină. Mai puțin de 1% din tacrolimusul nemodificat a fost decelat în urină și fecale, indicând faptul că tacrolimus este metabolizat aproape complet înainte de eliminare: calea biliară este principala cale de eliminare.

### *Date pentru pacienții copii și adolescenți*

La pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic, biodisponibilitatea tacrolimus (investigată asupra Modigraf granule) este de  $26\% \pm 23\%$  (valorile individuale la pacienții copii cu transplant fiind în limitele 4- 80%). Nu sunt disponibile date asupra biodisponibilității Modigraf pentru alte indicații terapeutice.

După administrarea orală (0,30 mg/kg și zi) la pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic, concentrațiile de tacrolimus la starea de echilibru au fost atinse în 3 zile la majoritatea pacienților. La pacienții copii și adolescenți cu transplant hepatic și renal, valorile clearance-ului total au fost de  $2,3 \pm 1,2$  ml/min/kg și, respectiv, de  $2,1 \pm 0,6$  ml/min/kg. La un număr limitat de copii investigați, în special la cei foarte mici, s-a observat o mare variabilitate a clearance-ului total și al timpului de înjumătățire plasmatic.

Timpul de înjumătățire plasmatic la pacienții copii și adolescenți cu transplant a fost de aproximativ 12 ore.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Rinichii și pancreasul reprezintă principalele organe afectate în studiile de toxicitate efectuate la șobolani și la babuini. La șobolani, tacrolimus a determinat efecte toxice la nivelul sistemului nervos și ochilor. După administrarea intravenoasă de tacrolimus la iepuri au fost constatate efecte cardiotoxice reversibile.

Atunci când tacrolimus a fost administrat intravenos în perfuzie rapidă/bolus în doză de 0,1 până la 1,0 mg/kg, la unele specii animale a fost observată prelungirea intervalului QTc. Concentrația maximă obținută cu aceste doze a fost mai mică de 150 nanograme/ml, valoare care este de peste 6 ori mai mare decât concentrația maximă obținută cu Modigraf în cazurile clinice de transplant.

La șobolani și iepuri s-a observat toxicitate embriofetală, care a fost limitată la cazurile la care s-a înregistrat toxicitate semnificativă maternă. La femelele de șobolani, funcția de reproducere, inclusiv nașterea, a fost afectată la doze toxice, și puii au prezentat reducerea greutateii la naștere, a viabilității și a creșterii puilor.

La șobolani s-a observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculilor, constând în reducerea numărului și motilității spermatozoizilor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Hipromeloză (E464)  
Croscamerloză sodică (E468)

## **6.2 Incompatibilități**

Tacrolimus nu este compatibil cu materialele plastice din PVC (policlorură de vinil). Tuburile, seringile și alte echipamente utilizate pentru prepararea și administrarea unei suspensii, de exemplu vasele de băut, cămile sau tuburile, trebuie să nu conțină PVC.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Suspensia obținută trebuie administrată imediat după preparare.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Plicuri din straturi de polietilenă terfalat (PET), aluminiu (Al) și polietilenă (PE). Mărimea ambalajului: cutie conținând 50 de plicuri.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Având în vedere efectele imunosupresoare ale tacrolimusului, în timpul preparării trebuie evitată inhalarea sau contactul direct cu pielea sau mucoasele al formelor farmaceutice injectabile, a pulberii sau granulelor conținute de medicamentele cu tacrolimus. În cazul unui astfel de contact, se spală pielea și se clătește ochiul sau ochii afectați.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Modigraf 0,2 mg granule pentru suspensie orală  
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granule pentru suspensie orală  
EU/1/09/523/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 Mai 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 Februarie 2014



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, vezi pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Modigraf 0,2 mg granule pentru suspensie orală  
Tacrolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare plic conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 0,2 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 de plicuri conținând granule pentru suspensie orală.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare. Granulele se dizolvă în apă.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU  
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Suspensia obținută trebuie administrată imediat după preparare.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/523/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

modigraf 0,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FOLIA PLICULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Modigraf 0,2 mg granule pentru suspensie orală  
Tacrolimus  
Administrare orală.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Astellas Pharma Europe B.V.



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Modigraf 1 mg granule pentru suspensie orală  
tacrolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare plic conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 1 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

50 de plicuri conținând granule pentru suspensie orală.

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare. Granulele se dizolvă în apă.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Suspensia obținută trebuie administrată imediat după preparare.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/523/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

modigraf 1 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FOLIA PLICULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Modigraf 1 mg granule pentru suspensie orală  
tacrolimus  
administrare orală.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

Astellas Pharma Europe B.V.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Modigraf 0,2 mg granule pentru suspensie orală

### Modigraf 1 mg granule pentru suspensie orală

Tacrolimus

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Modigraf și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Modigraf
3. Cum să utilizați Modigraf
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Modigraf
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Modigraf și pentru ce se utilizează**

Modigraf conține substanța activă tacrolimus. Este un imunosupresor. După un transplant de organ (ficat, rinichi, cord), sistemul dumneavoastră imunitar va încerca să respingă noul organ. Modigraf este utilizat în scopul de a controla răspunsul imun, permițând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat.

Modigraf mai poate fi administrat în caz de rejet al organului transplantat, ficat, rinichi, cord sau alt organ, când tratamentul anterior nu a putut controla răspunsul imun după transplant.

Modigraf este utilizat la adulți, copii și adolescenți.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Modigraf**

##### **Nu utilizați Modigraf**

- dacă sunteți alergic la tacrolimus sau la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la sirolimus (o altă substanță utilizată pentru a preveni rejețul organului transplantat de către organismul dumneavoastră) sau la oricare antibiotic macrolidic (de exemplu eritromicină, claritromicină, josamicină).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Modigraf, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă aveți probleme hepatice sau ați avut o afecțiune care ar fi putut să vă afecteze ficatul
- dacă aveți diaree de mai mult de o zi
- dacă simțiți o durere puternică la nivel abdominal însoțită sau nu de alte simptome, cum sunt frisoane, febră, greață și vărsături
- dacă suferiți de o modificare a activității electrice a inimii, denumită „interval QT prelungit”.
- dacă aveți sau ați avut o deteriorare a vaselor mici de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică/purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți febră, vânătăi sub piele (care pot apărea sub formă de pete roșii), oboseală inexplicabilă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, scădere a cantității de urină, pierdere a vederii și convulsii (vezi pct. 4). Atunci când

tacrolimus este luat împreună cu sirolimus sau everolimus, riscul de apariție a acestor simptome poate crește.

Vă rugăm să evitați folosirea preparatelor din plante, de exemplu a celor care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau a oricărui alte preparate din plante, întrucât acestea pot afecta eficacitatea și doza de Modigraf de care aveți nevoie. Dacă nu sunteți sigur(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua orice produse sau preparate din plante.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să considere necesară modificarea dozei de Modigraf.

Trebuie să mențineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră. Din când în când, pe parcursul tratamentului cu Modigraf este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să efectuați anumite analize de sânge, urină, de evaluare a funcției cardiace, examen oftalmologic pentru stabilirea dozei corecte de Modigraf.

Trebuie să vă limitați expunerea la razele soarelui și lumina UV (ultravioletă) în timpul administrării de Modigraf. Aceasta deoarece tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum este și Modigraf, poate crește riscul de apariție a unor cancere de piele. În situația expunerii la lumina solară, se recomandă purtarea de obiecte de îmbrăcăminte cu rol de protecție, precum și utilizarea de creme cu factor mare de fotoprotecție.

Precauții de manipulare:

În timpul preparării trebuie evitat contactul direct cu orice parte a corpului, precum pielea sau ochii, sau inhalarea soluțiilor pentru injecție, a pulberii sau granulelor conținute de medicamentele cu tacrolimus. În cazul unui astfel de contact, spălați pielea și ochii.

### **Modigraf împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Modigraf nu trebuie utilizat în asociere cu ciclosporină (un alt medicament administrat pentru prevenirea rejetului de transplant de organe).

**În cazul în care trebuie să vă consulte un alt medic, în afara medicului specialist în transplant, spuneți medicului respectiv că luați tacrolimus. Poate fi necesar ca medicul curant să se consulte cu medicul dumneavoastră specialist în transplant, în cazul în care trebuie să luați un alt medicament care poate să crească sau să scadă concentrația de tacrolimus din sânge.**

Concentrațiile Modigraf din sânge pot fi modificate de alte medicamente pe care le luați, iar concentrațiile din sânge ale altor medicamente pot fi influențate de Modigraf, fiind necesară întreruperea administrării, creșterea sau scăderea dozei de Modigraf.

La unii pacienți s-a înregistrat creșterea concentrației de tacrolimus din sânge în timpul administrării altor medicamente. Acest lucru poate duce la reacții adverse grave, precum probleme cu rinichii, probleme ale sistemului nervos și tulburări ale ritmului cardiac (vezi pct. 4).

Efectul asupra concentrației de Modigraf din sânge poate apărea foarte repede după începerea utilizării unui alt medicament, prin urmare, este necesară monitorizarea continuă frecventă a concentrației de Modigraf din sânge în primele zile de la începerea tratamentului cu un alt medicament și monitorizarea frecventă pe parcursul tratamentului cu medicamentul respectiv. Alte medicamente pot cauza scăderea concentrațiilor de tacrolimus din sânge, ceea ce ar putea crește riscul de respingere a organului transplantat. Vă rugăm să vă adresați medicului în mod special dacă luați sau ați luat recent medicamente precum:

- medicamente antifungice și antibiotice, în special cele cunoscute sub denumirea de macrolide, utilizate în tratamentul infecțiilor, de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungină, telitromicină, eritromicină, claritromicină, josamicină, azitromicină, rifampicină, rifabutină, izoniazidă și și flucloxacilină

- letermovir, utilizat pentru a preveni bolile cauzate de CMV (citomegalovirus uman)
- inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) , medicamentul potențator cobicistat și comprimatele în combinație sau inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază (efavirenz, etravirină, nevirapină) utilizați în tratamentul infecției cu HIV
- inhibitori de protează (de exemplu telaprevir, boceprevir, asocierea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir) utilizați în tratamentul hepatitei cu virus C
- nilotinib și imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamidă, enzalutamidă sau mitotan (utilizați în tratamentul anumitor tipuri de cancer)
- acid micofenolic, utilizat pentru a suprima sistemul imunitar pentru a preveni respingerea transplantului
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerului gastric și a bolii de reflux acid (de exemplu omeprazol, lansoprazol sau cimetidină.)
- antiemetice, utilizate pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor (de exemplu metoclopramidă)
- cisapridă sau antiacidul pe bază de hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, utilizate pentru tratamentul senzației de arsură în capul pieptului
- contraceptive orale sau alte tratamente hormonale cu etinilestradiol, tratamente hormonale cu danazol
- medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor cardiace (de exemplu nifedipină, nicardipină, diltiazem și verapamil)
- medicamente anti-aritmice (amiodaronă) utilizate pentru controlul aritmiei (bătăi neregulate ale inimii)
- medicamente cunoscute sub denumirea de „statine”, utilizate în tratamentul valorilor crescute ale colesterolului și trigliceridelor
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, folosite pentru tratamentul epilepsiei
- metamizol, folosit pentru tratamentul durerii și febrei
- corticosteroizii prednisolon și metilprednisolon, aparținând clasei corticosteroizilor utilizați pentru tratamentul inflamațiilor sau pentru supresia sistemului imunitar al organismului (de exemplu în rejețul de organ transplantat).
- nefazodona, utilizată pentru tratamentul depresiei
- preparate din conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau extracte din *Schisandra sphenanthera*
- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat pentru hepatita C. Medicamentul folosit pentru hepatita C poate modifica funcția ficatului și poate afecta concentrațiile de tacrolimus din sânge. Concentrația de tacrolimus din sânge poate scădea sau crește în timpul administrării medicamentelor prescrise pentru hepatita C. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze îndeaproape concentrația de tacrolimus din sânge și să ajusteze în mod corespunzător doza de Modigraf după începerea tratamentului pentru hepatita C.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau dacă este nevoie să utilizați ibuprofen (administrat pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii), antibiotice (cotrimoxazol, vancomicină, antibiotice aminoglicozidice cum ar fi gentamicină), amfotericină B (utilizată pentru tratamentul infecțiilor fungice), antivirale (utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, de exemplu aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Acestea pot agrava problemele renale sau ale sistemului nervos dacă sunt administrate simultan cu Modigraf.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sirolimus sau everolimus. Atunci când tacrolimus este administrat în asociere cu sirolimus sau everolimus, poate crește riscul apariției microangiopatiei trombotice, purperei trombotice trombocitopenice și sindromului hemolitic uremic (vezi pct. 4).

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Modigraf luați suplimente de potasiu sau anumite diuretice care economisesc potasiu folosite pentru tratamentul insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor renale (de exemplu amilorid, triamteren, sau spironolactonă) sau antibioticele trimetoprim sau cotrimoxazol care pot crește valorile potasiului din sânge, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, de exemplu, ibuprofen) folosite pentru

tratamentul febrei, inflamației și durerii, anticoagulante (care fluidifică sângele) sau antidiabetice orale.

Dacă este necesară efectuarea unor vaccinuri, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră înainte de administrarea lor.

### **Modigraf împreună cu alimente și băuturi**

Trebuie evitat consumul de grapefrut (inclusiv sub formă de suc) în timpul tratamentului cu Modigraf, deoarece acesta poate modifica concentrațiile medicamentului în sânge.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă vi se administrează Modigraf în perioada sarcinii, poate ajunge la făt prin traversarea placentei. Ar putea influența sănătatea fătului sau ar putea afecta negativ evoluția sarcinii.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Modigraf se excretă în laptele matern. De aceea nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Modigraf.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau mașini dacă vă simțiți amețit sau somnolent sau dacă aveți tulburări de vedere după administrarea de Modigraf. Aceste efecte sunt mult mai frecvente în cazul consumului de băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Modigraf.

### **Modigraf conține lactoză și sodiu**

Modigraf conține lactoză (glucide din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Modigraf**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Modigraf trebuie prescris de medici specialiști în tratamentul pacienților cu transplant renal și cu experiență în administrarea de medicamente care controlează sistemul imunitar al organismului (imunosupresoare).

Asigurați-vă ca primiți același medicament pe bază de tacrolimus de fiecare dată când vă ridicați medicamentul pe baza prescripției medicale, cu excepția cazurilor în care medicul specialist în transplant a acceptat modificarea formei de tacrolimus recomandate.

Acest medicament trebuie administrat de două ori pe zi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat ce constatați că aspectul medicamentului nu este același cu cel cu care sunteți obișnuit sau dacă recomandările de administrare al dozei s-a modificat, pentru a vă asigura că ați primit medicația corectă.

Doza inițială pentru prevenirea rejetului organului transplantat va fi determinată de medic în funcție de greutatea corporală. Doza inițială imediat post-transplant variază în general în intervalul 0,075–0,30 mg per kg greutate corporală și zi, în funcție de organul transplantat. Atunci când se tratează rejetul pot fi utilizate aceleași doze.

Doza depinde de starea generală și de celelalte medicamente imunosupresoare administrate simultan.

### **Copii și adolescenți**

Copiii și adolescenții vor utiliza doze de Modigraf calculate similar pacienților adulți. În general, pentru a obține aceleași valori eficiente în sânge similar adulților, copiii necesită administrarea unor doze mai mari per kg de greutate corporală.

După inițierea tratamentului cu Modigraf, se vor face frecvent recoltări de sânge pentru analize necesare



pentru stabilirea dozei corecte și ajustarea dozei din când în când. Medicul va reduce, de obicei, doza de Modigraf după stabilizarea stării clinice. Medicul vă va explica exact câte plicuri să luați.

Modigraf trebuie administrat zilnic atât timp cât aveți nevoie de imunosupresie pentru prevenirea rejektului organului transplantat. Trebuie să păstrați un contact permanent cu medicul dumneavoastră. Modigraf se administrează de două ori pe zi, de obicei dimineața și seara. Luați Modigraf pe stomacul gol sau la 2-3 ore după masă. Apoi așteptați cel puțin 1 oră până la următoarea masă.

#### Cum se prepară Modigraf plicuri pentru utilizare?

Medicul dumneavoastră vă va sfătui asupra numărului de plicuri care trebuie deschise pentru administrare și asupra volumului de apă care este necesar pentru prepararea suspensiei. Pentru o măsurare corectă a volumului de apă puteți utiliza o seringă sau un cilindru gradat. Turnați cantitatea recomandată de apă (la temperatura camerei) într-un pahar sau într-o cană, până la maximum 50 ml. Plasați recipientul cu apă pe o suprafață stabilă. Nu folosiți linguri sau recipiente din PVC (policlorură de vinil) pentru administrarea de Modigraf deoarece substanța activă din Modigraf se poate lipi de PVC. Deschideți cu atenție numărul recomandat de plicuri, de exemplu utilizând o foarfecă, în dreptul nivelului indicat cu o săgeată. Țineți plicul deschis între degetul mare și arătător deasupra recipientului, cu capătul deschis orientat în jos. Loviți ușor capătul închis al plicului turnând astfel conținutul fiecărui plic în cana sau paharul cu apă. Nu folosiți alte ustensile sau alte lichide pentru a goli plicul. Folosind aceste instrucțiuni veți obține cantitatea corectă de granule din fiecare plic. Este normal să rămână câteva granule în plic, acesta fiind conceput special în acest sens. Amestecați sau agitați ușor până când granulele de dizolvă complet. Suspensia poate fi administrată cu ajutorul unei seringi sau înghițită direct de către pacient. Lichidul astfel obținut are un gust dulce. Clătiți paharul sau cana o singură dată cu aceeași cantitate de apă și beți și acest lichid. Suspensia se va administra imediat după preparare.

#### **Dacă luați mai mult Modigraf decât trebuie**

Dacă ați luat accidental o cantitate prea mare de Modigraf contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de primiri urgențe.

#### **Dacă uitați să luați Modigraf**

Nu luați o doză dublă pentru a suplini dozele individuale pe care ați uitat să le administrați. Dacă ați uitat să luați Modigraf, așteptați până se face timpul pentru administrarea dozei următoare, și apoi continuați administrarea ca și până atunci.

#### **Dacă încetați să luați Modigraf**

Oprirea tratamentului cu Modigraf poate crește riscul rejektului organului transplantat. Nu opriți tratamentul decât dacă așa v-a recomandat medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Anormalitate a nervului optic (neuropatie optică)

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Modigraf, reduce mecanismele proprii de apărare ale organismului (sistemul imunitar) care nu va mai lupta la fel de bine împotriva infecțiilor. De aceea puteți fi mai predispus la infecții pe durata tratamentului cu Modigraf.

Unele infecții ar putea fi grave sau letale și pot include infecții cauzate de bacterii, virusuri, fungi, paraziți sau alte infecții.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- Febră, tuse, dureri în gât, senzație de slăbiciune sau stare generală de rău
- Pierderi de memorie, dificultăți de gândire, dificultăți la mers sau pierdere a vederii - acestea pot fi determinate de o infecție gravă, foarte rară, la nivelul creierului, care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP)

Pot apărea reacții adverse severe, inclusiv reacții alergice și anafilactice (o formă gravă de reacție alergică, cu stare de leșin și dificultăți la respirație, care necesită îngrijire medicală imediată). Au fost raportate tumori benigne și maligne după tratamentului cu Modigraf.

**Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți sau suspectați că aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

Reacții adverse grave frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Perforație gastro-intestinală: dureri abdominale puternice însoțite sau nu de alte simptome, cum ar fi frisoane, febră, greață sau vărsături.
- Insuficiență a organului transplantat.
- Vedere încețoșată.

Reacții adverse grave mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Microangiopatie trombotică (deteriorare a vaselor mici de sânge) incluzând sindrom hemolitic uremic, o afecțiune cu următoarele simptome: scădere a cantității de urină eliminate sau lipsa eliminării urinei (insuficiență renală acută), oboseală extremă, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter) și vânătăi sau sângerări anormale și semne de infecție.

Reacții adverse grave rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- Purpură trombotică trombocitopenică: o afecțiune care implică o deteriorare a vaselor mici de sânge și este caracterizată prin febră și vânătăi sub piele, care pot apărea sub forma unor puncte roșii, cu sau fără senzație inexplicabilă de oboseală extremă, confuzie, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter), cu simptome de insuficiență renală acută (urinare redusă sau absentă), pierdere a vederii și convulsii.
- Necroliză epidermică toxică: eroziuni și vezicule la nivelul pielii sau mucoaselor, umflături roșii pe piele, care se pot desprinde de pe părți mari de corp.
- Orbire.

Reacții adverse grave foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

- Sindrom Stevens-Johnson: senzație dureroasă la nivelul pielii pe tot corpul, care nu poate fi explicată, umflarea feței, afectare severă cu apariția de vezicule (bășici) pe piele, în gură, la nivelul ochilor, organelor genitale, urticarie, umflarea limbii, erupție pe piele de culoare roșie sau violacee, care se răspândește, exfoliere a pielii.
- *Torsada vârfulor*: modificare a frecvenței bătăilor inimii, însoțită sau nu de simptome, cum sunt durere în piept (angină), leșin, vertij sau greață, palpitații (senzație de bătăi neregulate ale inimii) și dificultăți la respirație.

Reacții adverse grave - cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice): diaree prelungită, febră și dureri în gât.
- Au fost raportate tumori benigne și maligne în urma tratamentului ca urmare a imunosupresiei.
- Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (scăderea foarte marcată a numărului de celule roșii în sânge), anemie hemolitică (scădere a numărului de celule roșii în sânge din cauza faptului că sunt distruse mai repede decât în mod normal, însoțită de senzație de oboseală) și neutropenie febrilă (scădere a numărului unui anumit tip de globule albe din sânge care combat infecția, însoțită de febră). Nu este cunoscută frecvența de apariție a acestor reacții adverse. Este posibil să nu aveți niciun simptom sau, în funcție de severitatea afecțiunii, puteți prezenta: oboseală, apatie, paloare anormală a pielii, greutate la respirație, amețeli, durere de cap, durere în piept și senzație de rece la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Cazuri de agranulocitoză (scădere importantă a numărului de celule albe în sânge, însoțită de apariția de ulcerații în gură, febră și infecții). Este posibil să nu aveți niciun simptom, dar puteți prezenta febră apărută brusc, frisoane și durere în gât.

- Reacții alergice și anafilactice cu următoarele simptome: erupție și prurit (mâncărimi) apărute brusc (urticarie), umflare a mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului (ceea ce ar putea cauza dificultăți la înghițire sau respirație) și puteți avea o senzație de leșin.
- Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR): durere de cap, confuzie, tulburări de dispoziție, convulsii și tulburări de vedere. Acestea ar putea fi simptome ale unei boli cunoscute sub denumirea de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă, care a fost raportată la unii dintre pacienții tratați cu tacrolimus.
- Neuropatie optică (anomalie a nervului optic): probleme cu vederea, cum ar fi vederea încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în a vedea detaliile sau restricționarea câmpului vizual.

De asemenea, după administrarea Modigraf, pot să apară următoarele reacții adverse și pot fi grave:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Creștere a concentrației de glucoză din sânge, diabet zaharat, creșterea concentrației de potasiu din sânge
- Dificultăți la adormire
- Tremurături, dureri de cap
- Creștere a tensiunii arteriale
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului
- Diaree, greață
- Probleme cu rinichii

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Reducerea numărului de celule din sânge (trombocite, celule roșii sau albe din sânge), creșterea numărului de globule albe din sânge, modificări ale numărului de globule roșii (observate în analizele de sânge)
- Scădere a concentrației de magneziu, fosfat, potasiu, calciu sau sodiu din sânge, încărcare lichidiană, creștere a concentrației de acid uric sau de lipide în sânge, scădere a poftei de mâncare, creșterea acidității sanguine, alte modificări ale sărurilor sanguine (observate în analizele de sânge)
- Simptome de anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, tulburări de dispoziție, coșmaruri, halucinații și tulburări mintale
- Convulsii, tulburări ale stării de conștiență, furnicături și amorțeli (uneori dureroase) la nivelul mâinilor și picioarelor, amețeli, afectare a capacității de a scrie, tulburări ale sistemului nervos
- Creștere a sensibilității la lumină, afecțiuni ale ochilor
- Tiuțuri în urechi
- Reducerea fluxului de sânge în vasele de la nivelul inimii, bătăi mai rapide ale inimii
- Sângerare, astupare parțială sau completă a vaselor de sânge, reducerea tensiunii arteriale
- Scurtarea respirației, modificări ale țesuturilor din plămâni, acumulare de lichid în jurul plămânilor, inflamare a faringelui, tuse, simptome asemănătoare gripei
- Inflamații sau ulcere care determină dureri abdominale sau diaree, sângerare la nivelul stomacului, inflamații sau ulcere în gură, acumulare de lichid în burtă, vărsături, dureri abdominale, indigestie, constipație, flatulență, balonare, scaune moi, probleme la nivelul stomacului
- Afecțiuni la nivelul canalului biliar, îngălbenirea pielii determinată de probleme ale ficatului, leziuni la nivelul țesutului hepatic și inflamație a ficatului
- Mâncărime, erupții pe piele, cădere a părului, acnee, transpirație abundentă
- Dureri articulare, dureri la nivelul membrelor, dureri de spate și picioare, spasme musculare
- Diminuare a funcției rinichilor, reducere a producerii de urină, urinare dificilă sau dureroasă
- Slăbiciune generală, febră, acumulare de lichide în organism, dureri și disconfort, creșterea concentrației enzimei fosfatază alcalină în sânge, creștere în greutate, perturbarea percepției temperaturii

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Modificări ale coagulării sângelui, scădere a numărului tuturor tipurilor de celule sanguine (observate la analizele de sânge)

- Deshidratare
- Concentrație redusă a proteinelor sau a glucozei în sânge, creșterea concentrației fosfatului în sânge
- Comă, sângerări cerebrale, accident vascular cerebral, paralizie, tulburări cerebrale, tulburări ale vorbirii și limbajului, probleme de memorie
- Opacizare a cristalinului,
- Afectare a auzului
- Bătăi neregulate ale inimii, oprire a bătăilor inimii, scăderea performanței inimii, afectarea mușchiului inimii, mărire a mușchiului inimii, bătăi mai puternice ale inimii, modificări pe ECG, frecvență a bătăilor inimii și puls anormale
- Apariție de cheaguri de sânge în venele membrelor, șoc
- Respirație dificilă, afecțiuni de tract respirator, astm bronșic
- Ocluzie intestinală, creșterea concentrației a amilazelor în sânge, refluxul conținutului gastric în gât, evacuare întârziată a stomacului
- Inflamația pielii, senzație de arsură la expunerea la lumina soarelui
- Afectare articulară
- Imposibilitatea de a urina, menstruație dureroasă și sângerare menstruală anormală
- Insuficiență multiplă de organ, simptome asemănătoare gripei, creșterea sensibilității la căldură și la frig, senzație de apăsare în piept, nervozitate sau sentiment de anormalitate, creșterea concentrației enzimei lactat dehidrogenază în sângele dumneavoastră, scădere în greutate

**Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):**

- Mici sângerări la nivelul pielii din cauza prezenței cheagurilor de sânge
- Creștere a rigidității musculare
- Surditate
- Acumulare de lichid în jurul inimii
- Oprește brusc respirația
- Formare de chisturi în pancreas
- Probleme ale circulației sângelui la nivelul ficatului
- Afectare gravă cu apariția de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și zonei genitale, creștere a pilozității
- Sete, leșin, senzație de apăsare în piept, scădere a mobilității, ulcer

**Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):**

- Slăbiciune musculară
- Ecocardiografie anormală
- Insuficiență hepatică
- Durere la urinare și prezența de sânge în urină
- Creștere a țesutului gras

**Copii și adolescenți**

Copiii și adolescenții pot prezenta aceleași reacții adverse ca adulții.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Modigraf**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Suspensia obținută trebuie administrată imediat după preparare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații Ce conține Modigraf

- Substanța activă este tacrolimus.  
Fiecare plic de Modigraf 0,2 mg granule conține tacrolimus 0,2 mg (sub formă demonohidrat).  
Fiecare plic de Modigraf 1 mg granule conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, hipromeloză (E464) și croscamerloză sodică (E468).

### Cum arată Modigraf și conținutul ambalajului

Modigraf granule pentru suspensie orală sunt granule albe ambalate în plicuri.

Sunt disponibile cutii a câte 50 de plicuri.

### Deținător al Autorizației de Punere pe Piață

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Olanda

### Producător

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry, V93FC86

Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### 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

Tel: +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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda. Tel: +  
351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.