

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Modigraf 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulid

Modigraf 1 mg suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Modigraf 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulid

Üks kotike sisaldab 0,2 mg takroliimust (*Tacrolimusum*) (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks kotike sisaldab 94,7 mg laktoosi (monohüdraadina).

Modigraf 1 mg suukaudse suspensiooni graanulid

Üks kotike sisaldab 1 mg takroliimust (*Tacrolimusum*) (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks kotike sisaldab 473 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Valged graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Äratõukereaktsiooni profülaktika neeru, maksa või südame võõrsirikuga täiskasvanutel ja lastel.

Võõrsiriku äratõukereaktsiooni ravi täiskasvanutel ja lastel, kes on resistentsed ravile teiste immunosupressiivsete ravimitega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit tohivad määrata ja muudatusi immunosupressiivses ravis teha ainult arstid, kellel on kogemusi immunosupressiivse raviga ja transplantatsioonipatsientidega. Modigraf on takroliimuse ravimvorm (graanulitena), mis on mõeldud manustamiseks kaks korda ööpäevas. Ravi Modigraf'iga eeldab hoolikat jälgimist vastava kvalifikatsiooni ja varustusega personali poolt.

Annustamine

Allpool toodud soovitatavad algannused on mõeldud kasutamiseks üksnes juhtnõörina. Postoperatiivse perioodi alguses manustatakse Modigraf'i tavaliselt koos teiste immunosupressiivsete ravimitega. Annus võib varieeruda sõltuvalt immunosupressiivse raviskeemi valikust. Modigraf'i annustamine peab eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel individuaalselt iga patsiendi puhul, toetudes kontsentratsiooni jälgimisele veres (vt „Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine”). Kui ilmnevad äratõukereaktsiooni kliinilised sümptomid, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi muutmist.

Modigraf'i puhul on esimesel kahel siirdamisjärgsel nädalal soovitatav hoolikalt ja sageli jälgida takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni, et tagada toimeaine piisav ekspositsioon vahetul siirdamisjärgsel perioodil. Kuna takroliimus on aeglase kliirensiga aine, võib pärast Modigraf'i annuse korrigeerimist püsikontsentratsioon saavutada alles mitme päeva pärast (vt „Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine” ja lõik 5.2).

Modigraf'i ei tohi vahetada toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi (Advagraf) vastu ja vastupidi, sest ei saa välistada kliiniliselt olulist biosaadavuse erinevust kahe ravimvormi vahel. Takroliimuse kiiretoimeliste või toimeainet prolongeeritult vabastavate vormide tahtmatu, ettekatsetamata või järelevalveta vahetamine on ohtlik. See võib põhjustada transplantaadi äratõukereaktsiooni või kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, takroliimuse süsteemse ekspositsiooni kliiniliselt olulise erinevuse tõttu võib esineda ala- või ülemäärast immunosupressiooni. Patsiendid peavad saama püsivalt ühte takroliimuse vormi sobiva annustamisskeemi kohaselt; ravimvormi või annustamisskeemi võib muuta ainult siirdamisspetsialisti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Teisele ravimvormile ülemineku järel tuleb jälgida ravimi kontsentratsiooni ja kohandada annust, et takroliimuse süsteemne ekspositsioon säiliks.

Neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Täiskasvanud

Suukaudset ravi Modigraf'iga tuleb alustada annuses 0,20...0,30 mg/kg päevas, mis manustatakse kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada 24 tunni jooksul pärast operatsiooni lõpetamist.

Kui suukaudne manustamine ei ole patsiendi kliinilise seisundi tõttu võimalik, tuleb alustada intravenooset ravi takroliimusega annuses 0,05...0,10 mg/kg päevas (ravimiga Prograf 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks) 24-tunnise püsiinfusioonina.

Lapsed

Suukaudset ravi tuleb alustada annuses 0,30 mg/kg päevas, mis manustatakse kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul). Kui suukaudne manustamine ei ole patsiendi kliinilise seisundi tõttu võimalik, tuleb alustada intravenooset ravi takroliimusega annuses 0,075...0,100 mg/kg päevas (ravimiga Prograf 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks) 24-tunnise püsiinfusioonina.

Annuse kohandamine täiskasvanutel ja lastel transplantatsioonijärgsel perioodil

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse takroliimuse annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning üle minna takroliimusel põhinevale kaksikravile. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne muutus võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Täiskasvanud

Ravi Modigraf'iga tuleb alustada annuses 0,10...0,20 mg/kg päevas, mis manustatakse kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada umbes 12 tundi pärast operatsiooni lõpetamist.

Kui suukaudne manustamine ei ole patsiendi kliinilise seisundi tõttu võimalik, tuleb alustada intravenooset ravi takroliimusega annuses 0,01...0,05 mg/kg päevas (ravimiga Prograf 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks) 24-tunnise püsiinfusioonina.

Lapsed

Suukaudset ravi tuleb alustada annuses 0,30 mg/kg päevas, mis manustatakse kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul). Kui suukaudne manustamine ei ole patsiendi kliinilise seisundi tõttu võimalik, tuleb alustada intravenooset ravi takroliimusega annuses 0,05 mg/kg päevas (ravimiga Prograf 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks) 24-tunnise püsiinfusioonina.

Annuse kohandamine täiskasvanutel ja lastel transplantatsioonijärgsel perioodil

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse takroliimuse annuseid. Mõnel juhul on võimalik ära jätta kaasuv immunosupressiivne ravi ning üle minna takroliimuse monoterapiale. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne muutus võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Südametransplantaadi äratõukereaktsiooni profülaktika

Täiskasvanud

Modigraf'i võib kasutada koos antikeha induktsiooniga (see võimaldab ravi algust takroliimusega edasi lükata) või kliiniliselt stabiilsetel patsientidel ilma antikeha induktsioonita.

Pärast antikeha induktsiooni alustatakse suukaudset ravi Modigraf'iga annuses 0,075 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul). Manustamist tuleb alustada 5 päeva jooksul pärast operatsiooni lõpetamist, niipea kui patsiendi kliiniline seisund on stabiliseerunud. Kui suukaudne manustamine ei ole patsiendi kliinilise seisundi tõttu võimalik, tuleb alustada intravenoosset ravi takroliimusega annuses 0,01...0,02 mg/kg päevas (ravimiga Prograf 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks) 24-tunnise püsiinfusioonina.

Alternatiivse kirjanduses avaldatud ravistrateegiana võib takroliimuse suukaudset manustamist alustada 12 tunni jooksul pärast transplantatsiooni. Seda meetodit võib kasutada ainult ilma organpuudulikkuseta (näiteks neerupuudulikkus) patsientidel. Sellisel juhul manustati takroliimuse algannus 2...4 mg ööpäevas koos mükofenolaat mofetiili ja kortikosteroididega või koos siroliimuse ja kortikosteroididega.

Lapsed

Takroliimust võib lastel südametransplantatsiooni järgselt kasutada koos antikeha induktsiooniga või ilma.

Antikeha induktsioonita patsientidel, kellel alustatakse intravenoosselt ravi takroliimusega, on soovitatav algannus 0,03...0,05 mg/kg päevas (ravimiga Prograf 5 mg/ml kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks) 24-tunnise püsiinfusioonina. Eesmärk on saavutada takroliimuse kontsentratsioon täisveres 15...25 nanogrammi/ml. Niipea kui kliiniliselt võimalik tuleb intravenoosne ravi asendada suukaudse raviga. Esimene suukaudne annus 0,30 mg/kg ööpäevas manustatakse 8...12 tundi pärast intravenoosse ravi lõpetamist.

Antikeha induktsiooniga patsientidel, kellel alustatakse ravi Modigraf'iga suukaudselt, on soovitatav algannus 0,1...0,30 mg/kg päevas, mis manustatakse kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul).

Annuse kohandamine täiskasvanutel ja lastel transplantatsioonijärgsel perioodil

Transplantatsioonijärgsel perioodil tavaliselt vähendatakse takroliimuse annuseid. Patsiendi seisundi transplantatsioonijärgne paranemine võib muuta takroliimuse farmakokineetikat ja muuta hädavajalikuks annuse täiendavad korrigeerimised.

Ümberlülitamine takroliimuse ravimvormide Modigraf ja Prograf vahel

Tervetel vabatahtlikel oli takroliimuse süsteemne ekspositsioon (AUC) Modigraf'i manustamisel ühekordse annusena umbes 18% võrra suurem kui Prograf'i kapslite kasutamisel. Ohutusandmed Modigraf'i graanulite ajutise kasutamise kohta pärast ravi Prograf'iga või Advagraf'iga kriitilises seisundis patsientidel puuduvad.

Stabiilses seisundis elundisiirdamise läbinud patsientidel, kes saavad ravi Modigraf'i graanulitega ning vajavad üleviimist Prograf'i kapslitele, vahetub ööpäevane koguannus 1 : 1 mg : mg. Kui võrdsete annuste manustamine ei ole võimalik, tuleb Prograf'i ööpäevane koguannus ümardada lähima võimaliku annuseni ning suurem annus manustada hommikul ja väiksem annus õhtul.

Patsientide üleviimisel ravilt Prograf'i kapslitega ravile Modigraf'i graanulitega peab Modigraf'i ööpäevane koguannus võrduma Prograf'i ööpäevase koguannusega. Kui võrdsete annuste manustamine ei ole võimalik, tuleb Modigraf'i ööpäevane koguannus ümardada lähima võimaliku annuseni, mida 0,2 mg ja 1 mg kotikeste abil on võimalik manustada.

Modigraf'i ööpäevane koguannus tuleb manustada kahe võrdse annusena. Kui võrdsete annuste manustamine ei ole võimalik, tuleb suurem annus manustada hommikul ja väiksem annus õhtul. Modigraf'i kotikesi ei tohi kasutada osaliselt.

Näide: Prograf'i kapslite koguannus on 1 mg hommikul ja 0,5 mg õhtul. Üleminekul Modigraf'ile on ööpäevane koguannus 1,4 mg, millest 0,8 mg manustatakse hommikul ja 0,6 mg õhtul.

Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb kontrollida enne üleminekut ja ühe nädala jooksul pärast üleminekut. Vajaduse korral tuleb annust kohandada, et tagada sarnase süsteemse ekspositsiooni säilimine.

Üleminek tsüklosporiinilt takroliimusele

Patsientide üleviimisel tsüklosporiinil põhinevalt ravilt takroliimusel baseeruvale ravile peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamine ei ole soovitatav. Ravi takroliimusega tuleb alustada pärast tsüklosporiini kontsentratsiooni määramist veres ja patsiendi kliinilise seisundi hindamist. Kui tsüklosporiinitase veres on kõrge, tuleb takroliimuse manustamine edasi lükata. Praktikas on takroliimusel baseeruvat ravi alustatud 12...24 tundi pärast tsüklosporiinravi lõpetamist. Pärast üleminekut tuleb jätkata tsüklosporiini kontsentratsiooni jälgimist veres, sest tsüklosporiini kliirens võib olla mõjutatud.

Äratõukereaktsiooni ravi

Äratõukereaktsiooni episoodide ohjamiseks on kasutatud takroliimuse suurendatud annuseid, täiendavat kortikosteroidravi ja lühiajalisi ravikuure mono-/polükloonaalsete antikehade. Kui täheldatakse toksilisuse sümptomeid, näiteks tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8), võib Modigraf[®]i annus vajada vähendamist.

Neeru- või maksasiirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi täiskasvanutel ja lastel

Üleminekul teistelt immunosupressantidelt Modigraf[®]i manustamisele kaks korda päevas tuleb ravi alustada primaarse immunosupressiooni jaoks soovitatava suukaudse algannusega.

Südamesiirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi täiskasvanutel ja lastel

Täiskasvanud patsientide üleviimisel Modigraf[®]ile manustatakse suukaudne algannus 0,15 mg/kg päevas kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul).

Laste üleviimisel Modigraf[®]ile manustatakse suukaudne algannus 0,2...0,3 mg/kg päevas kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul).

Muude elundite siirdamise järel tekkiva äratõukereaktsiooni ravi

Annustamissoovitused kopsu-, kõhunäärme ja sooletransplantatsiooni korral põhinevad väikese patsientide arvuga prospektiivse kliinilise uuringu andmetel, mis viidi läbi Prograf[®]iga. Kopsusiirikuga patsientidel on kasutatud Prograf[®]i suukaudset algannust 0,10...0,15 mg/kg päevas, pankreasesiirikuga patsientidel suukaudset algannust 0,2 mg/kg päevas ja soolesiirikuga patsientidel suukaudset algannust 0,3 mg/kg päevas.

Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine

Annustamine peaks eelkõige põhinema äratõukereaktsiooni ja taluvuse kliinilisel hindamisel iga patsiendi puhul individuaalselt, lähtudes takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide määramisest täisveres.

Optimaalse annustamise abiks on olemas mitmed erinevad immuunanalüüsid takroliimuse kontsentratsiooni määramiseks täisveres. Kirjanduses avaldatud kontsentratsioonide võrdlemisel kliinilises praktikas saadud individuaalsete väärtustega tuleb olla tähelepanelik ja tunda kasutatud analüüsimeetodeid. Praeguses kliinilises praktikas kasutatakse täisvere kontsentratsioonide määramisel immuunanalüüsi meetodeid. Takroliimuse minimaalse kontsentratsiooni (C_{12}) ja süsteemse ekspositsiooni (AUC_{0-12}) suhe on sarnane kahe ravimvormi, Modigraf[®]i graanulite ja Prograf[®]i kapslite puhul.

Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres tuleb jälgida transplantatsioonijärgse perioodi vältel. Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres tuleb määrata ligikaudu 12 tundi pärast Modigraf[®]i graanulite annustamist, vahetult enne järgmist annust. Soovitatav on sage minimaalse kontsentratsiooni määramine esimesel kahel siirdamisjärgsel nädalal, millele järgneb perioodiline määramine säilitusravi ajal. Minimaalset takroliimuse kontsentratsiooni veres tuleb varases siirdamisjärgses perioodis kontrollida vähemalt kaks korda nädalas ja seejärel korrapäraselt säilitusravi ajal. Takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb täpselt jälgida ka kliiniliste toksilisuse nähtude või ägeda äratõukereaktsiooni ilmnemisel ning pärast Modigraf[®]i graanulitelt Prograf[®]i kapslitele

üleminekut, annuse korrigeerimisi, immunosupressiivse raviskeemi muutmist või ravimite samaaegset manustamist, mis võivad muuta takroliimuse kontsentratsiooni täisveres (vt lõik 4.5). Kontsentratsiooni määramise sagedus peaks põhinema kliinisel vajadusel. Kuna takroliimus on madala kliirensiga toimeaine, siis annustamisskeemi muutmise järgselt võib sihitud püsikontsentratsiooni saavutamiseni kuluda mitmeid päevi (vt lõik 5.2).

Kliiniliste uuringute andmed näitavad, et enamikke patsiente saab edukalt ravida, kui takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni veres hoitakse alla 20 nanogrammi/ml. Täisvere kontsentratsioonide interpreteerimisel tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit. Üldiselt on kliinilises praktikas varajases transplantatsioonijärgses perioodis täisvere minimaalsed kontsentratsioonid maksasiiriku retsipientidel olnud vahemikus 5...20 nanogrammi/ml ning neeru- ja südamesiirikuga patsientidel vahemikus 10...20 nanogrammi/ml. Järgneva säilitusravi käigus on maksa-, neeru- ja südamesiiriku retsipientidel kontsentratsioonid veres olnud üldiselt vahemikus 5...15 nanogrammi/ml.

Erirühmad

Maksakahjustus

Tõsise maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine nii, et takroliimuse minimaalset toimivat kontsentratsiooni veres säilitataks soovitavas efektiivses vahemikus.

Neerukahjustus

Kuna neerufunktsioon ei mõjuta takroliimuse farmakokineetikat (vt lõik 5.2), ei ole annuse kohandamine vajalik. Ent kuna takroliimus omab nefrotoksilist toimet, on soovitatav hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (sh seerumi kreatiniinisalduse järjestikune mõõtmine, kreatiniini kliirensi arvutamine ja uriinierituse jälgimine).

Rass

Võrreldes valge rassi esindajatega võivad mustanahalised patsiendid vajada suuremaid takroliimuse annuseid sarnaste minimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseks.

Sugu

Puuduvad andmed selle kohta, et mees- ja naispatsiendid vajaksid erinevaid annuseid sarnaste minimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseks.

Eakad patsiendid

Hetkel puudub tõendusmaterjal, mis viitaks sellele, et eakatel patsientidel tuleb annust korrigeerida.

Lapsed

Üldreeglina vajavad lapsed sarnaste minimaalsete kontsentratsioonide saavutamiseks 1,5...2 korda suuremaid takroliimuse annuseid.

Manustamisviis

Ravi takroliimusega alustatakse tavaliselt suukaudselt. Vajaduse korral võib ravi takroliimusega alustada nasogastraalsondi kaudu manustatud Modigraf'i vees lahustatud graanulitega.

Modigraf'i suukaudne päevane koguanus on soovitatav manustada kahe üksikannusena (näiteks hommikul ja õhtul).

Modigraf'i tuleb üldiselt manustada tühja kõhuga või vähemalt 1 tund enne või 2...3 tundi pärast sööki, et saavutada maksimaalne imendumine (vt lõik 5.2).

Vajalik annus arvutatakse tavaliselt patsiendi kehakaalu alusel, kasutades väikseimat võimalikku kotikeste arvu. 1 mg takroliimuse kohta võetakse 2 ml vett (toatemperatuuril), millest segatakse tassis kokku suspensioon (kehakaalu alusel kõige rohkem 50 ml). Suspensiooni valmistamiseks ei tohi kasutada polüvinüülkloriidi (PVC) sisaldavaid nõusid (vt lõik 6.2). Graanulid tuleb lisada veele ja segada. Kotikeste tühjendamiseks ei ole soovitatav kasutada vedelikke ega köögiriistu. Suspensiooni võib patsiendi jaoks tõmmata süstlasse või anda juua otse tassist. Seejärel loputatakse tass ühe korra

sama koguse veega ning antakse patsiendile joomiseks. Suspensioon tuleb manustada kohe pärast valmisesegamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus takroliimuse või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Ülitundlikkus teiste makroliidide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ohutusandmed Modigraf'i graanulite ajutise kasutamise kohta pärast ravi Prograf'iga või Advagraf'iga kriitilises seisundis patsientidel puuduvad.

Modigraf'i ei tohi vahetada Advagraf'i vastu ja vastupidi, sest ei saa välistada kliiniliselt olulist biosaadavuse erinevust kahe ravimvormi vahel. On täheldatud ravivigu, sealhulgas takroliimuse kiiretoimeliste või toimeainet prolongeeritult vabastavate vormide tahtmatut, ettekavatsemata või järelevalveta asendamist. See on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu transplantaadi äratõukereaktsioon või teised kõrvaltoimed, mis võivad olla takroliimuse ala- või üleekspositsiooni tagajärg. Patsiendid peavad saama püsivalt ühte takroliimuse vormi sobiva päevase annustamisskeemiga; ravimvormi või annustamisskeemi muutmise peab toimuma ainult siirdamisspetsialisti hoolika järelevalve all (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Transplantatsioonijärgse perioodi alguses tuleb rutiinses korras hinnata järgmisi parameetreid: vererõhk, EKG, neuroloogiline ja nägemise seisund, tühja kõhuga mõõdetud veresuhkru väärtused, elektrolüüdid (eriti kaalium), maksa- ja neerufunktsiooni testid, hematoloogilised parameetrid, koagulatsiooni väärtused ja plasmavalkude määramine. Kui täheldatakse kliiniliselt olulisi muutusi, tuleb kaaluda immunosupressiivse raviskeemi korrigeerimist.

Potentsiaalselt koostoimeid omavad ained

CYP3A4 inhibiitoreid või indutseerijaid võib manustada koos takroliimusega ainult pärast siirdamisspetsialistiga nõu pidamist, sest võivad tekkida ravimite koostoimed, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas äratõukereaktsiooni või toksilisust (vt lõik 4.5).

CYP3A4 inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega võib suurened takroliimuse kontsentratsioon veres, mis võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sealhulgas nefrotoksilisust, neurotoksisust ja QT-intervalli pikenemist. Takroliimuse samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nagu ritonaviir, kobitsistaat, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin, klaritromütsiin või josamütsiin) on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, tuleb takroliimuse sisaldust veres siirdamise eriarsti järelevalve all sageli jälgida, alustades samaaegse manustamise esimestest päevadest, ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada, et takroliimuse kontsentratsioon jääks samaks. Hoolikalt tuleb jälgida ka patsiendi neerufunktsiooni, EKG-d, sealhulgas QT-intervalli, ja kliinilist seisundit. Annust tuleb kohandada iga patsiendi individuaalse seisundi põhjal. Võib osutada vajalikuks vähendada annust kohe ravi alustamisel (vt lõik 4.5).

Takroliimuse metabolismi kiirust võib mõjutada ka CYP3A4 inhibiitorite kasutamise lõpetamine, mille tagajärjel võib takroliimuse kontsentratsioon veres langeda alla terapeutilise taseme, seetõttu vajab see siirdamisspetsialisti poolset hoolikat jälgimist ja järelevalvet.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada takroliimuse sisaldust veres, mis võib potentsiaalselt suurendada siiriku äratõuke riski. Takroliimuse samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin) on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, tuleb takroliimuse sisaldust veres siirdamise eriarsti järelevalve all sageli jälgida, alustades samaaegse manustamise esimestest päevadest, ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada, et takroliimuse kontsentratsioon jääks samaks. Samuti tuleb hoolikalt jälgida siiriku funktsiooni (vt lõik 4.5).

Takroliimuse metabolismi kiirust võib mõjutada ka CYP3A4 indutseerijate kasutamise lõpetamine, mille tagajärjel võib takroliimuse kontsentratsioon veres tõusta üle terapeutilise taseme, seetõttu vajab see siirdamisspetsialisti poolset hoolikat jälgimist ja järelevalvet.

P-glükoproteiin

Takroliimuse samaaegsel manustamisel P-glükoproteiini inhibeerivate ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest takroliimuse sisaldus võib suurened. Takroliimuse sisaldust täisveres ja patsiendi kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida. Takroliimuse annust võib olla vaja kohandada (vt lõik 4.5).

Taimsed preparaadid

Modigraf'i kasutamisel tuleb hoiduda naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) või teisi taimseid preparaate sisaldavate preparaatide võtmisest koostoimete ohu tõttu, mis viivad kas takroliimuse kontsentratsiooni kui ka kliinilise toime vähenemiseni või takroliimuse kontsentratsiooni ja toksilisuse riski suurenemiseni (vt lõik 4.5).

Muud koostoimed

Tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist tuleb vältida ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Tuleb vältida suurte kaaliumiannuste või kaaliumit säästvate diureetikumide kasutamist (vt lõik 4.5).

Teatud takroliimuse kombinatsioonid teadaoleva neurotoksilise toimega ravimitega võivad suurendada eelmainitud toimete riski (vt lõik 4.5).

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad mõjutada vaktsinatsiooni immuunvastust ja vaktsineerimine ravi ajal takroliimusega võib olla vähem tõhus. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Nefrotoksilisus

Takroliimuse võib kahjustada siirdamisjärgselt patsientide neerufunktsiooni. Äge neerukahjustus ilma aktiivse sekkumiseta võib progresseeruda krooniliseks neerukahjustuseks. Neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sest neil võib olla vajalik takroliimuse annust vähendada. Takroliimuse manustamisel samaaegselt nefrotoksilisusega seostatavate ravimitega võib nefrotoksilisuse tekkimise risk suurened (vt lõik 4.5). Takroliimuse samaaegset kasutamist teadaolevate nefrotoksiliste toimetega ravimitega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb hoolikalt jälgida takroliimuse madalaimaid sisaldusi veres ja neerufunktsiooni ning nefrotoksilisuse tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Seedetrakti häired

Takroliimusega ravi saavatel patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsioonist. Kuna seedetrakti perforatsioon on meditsiiniliselt oluline kõrvaltoime, mis võib viia eluohtlike või raskete seisunditeni, tuleb pärast vastavate sümptomite või nähtude ilmnemist kaaluda sobivat ravi.

Et kõhulahtisuse korral võib takroliimusesisaldus veres oluliselt muutuda, soovitatakse sel juhul teha takroliimuse kontsentratsiooni lisamõõtmised.

Südamehäired

Harvadel juhtudel on täheldatud kardiomiopaatiaid nagu vatsakeste või vaheseina hüpertroofiat. Enamik juhtudest on olnud pöörduvad, esinedes juhtudel, mil takroliimuse minimaalne kontsentratsioon veres on palju kõrgem kui soovitatud maksimaalne tase. Teised faktorid, kaasaarvatud olemasolev südamehaigus, kortikosteroidide kasutamine, hüpertensioon, neeru- või maksatalitluse häired, infektsioonid, vedeliku ülekoormus ja tursed võivad suurendada nende kliiniliste seisundite tekkeriski. Järelikult tuleb kõrge riskiga patsiente – eelõige lapsi ja tugevat immunosupressiivset ravi saavaid patsiente - jälgida enne ja pärast siirdamist, kasutades protseduure nagu ehhoekardiograafia või EKG (nt alguses kolme kuu ja seejärel 9...12 kuu järel). Kui ilmnevad kõrvalekalded, tuleb kaaluda Modigraf'i annuse vähendamist või ravimi vahetamist mõne teise

immunosupressiivse ravimi vastu. Takroliimus võib pikendada QT-intervalli ja põhjustada *Torsades de pointes*'i teket. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel on risk QT-intervalli pikendamiseks, sh patsientidel, kellel on varem või perekonna anamneesis esinenud QT-intervalli pikenemist, südamepuudulikkust, bradüarütmiaid ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Ettevaatlik peab olema ka patsientide ravimisel, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kaasasündinud pika QT sündroomi või omandatud QT-intervalli pikenemist või patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid või suurendavad takroliimuse imendumist (vt lõik 4.5).

Lümfoproliferatiivsed häired ja pahaloolumulised protsessid

Takroliimusega ravitud patsientidel on kirjeldatud Epstein-Barri viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsete häirete ja muude pahaloolumuliste protsesside, sealhulgas nahavähkide ja Kaposi sarkoomi teket (vt lõik 4.8).

Immunosupressiivsete ravimite (nt antilümfotsütaarse antikehade, nagu basiliksimaab, daklisumaab) kombinatsiooni samaaegsel kasutamisel suureneb EBV-ga seotud lümfoproliferatiivsete häirete tekkerisk. EBV-viiruskapsiidi antigeen (VCA)-negatiivsetel patsientidel on kirjeldatud suurenenud riski lümfoproliferatiivsete häirete tekkeks. Seetõttu tuleb antud patsientide grupis enne ravi alustamist Modigraf'iga kindlaks teha EBV-VCA seroloogia. Ravi ajal on soovitatav EBV-PCR hoolikas jälgimine. Positiivne EBV-PCR võib püsida kuid ning ei näita iseenesest lümfoproliferatiivset haigust või lümfoomi.

Takroliimust kasutanud patsientidel on esinenud Kaposi sarkoomi, sealhulgas selle haiguse agressiivsete vormidega juhtumeid ja surmajuhtumeid. Mõnel juhul on täheldatud pärast immunosupressiooni intensiivsuse vähendamist Kaposi sarkoomi regressiooni.

Nagu teiste immunosupressiivsete ravimite puhul, esineb potentsiaalne oht pahaloolumuliste nahamuutuste tekkeks, mistõttu tuleb kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega piirata kaitsva riietuse ja tugeva kaitsefaktoriga päikesekaitsekreemi abil.

Nagu teiste tugevatoimeliste immunosupressiivsete ravimite puhul, on teisele vähi risk teadmata.

Infektsioonid, sh oportunistlikud infektsioonid

Immunosupressantide, sealhulgas Modigraf'iga ravitaval patsientidel on suurem infektsioonide, sh oportunistlike infektsioonide (bakteriaalsete, seen- ja viirusinfektsioonide ja algloomadest tingitud infektsioonide) tekkerisk, näiteks CMV infektsioon, BK-viirusega seotud nefropaatia ja John Cunninghami viirusega (JCV) seotud progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Patsientidel on ka viirusliku hepatiidi infektsiooni suurenenud risk (nt B- ja C-hepatiidi taasaktiveerumine ja uus infektsioon, samuti E-hepatiit, mis võib muutuda krooniliseks). Need infektsioonid on sageli seotud suure täieliku immunosupressiivse koormusega ja võivad põhjustada raskete või letaalsete seisundite teket, sealhulgas siiriku äratõuget, mida arstid peavad arvesse võtma immunosupressiooniga ja halveneva maksa- või neerufunktsiooni või neuroloogiliste sümptomitega patsientide diferentsiaaldiagnoosil. Ennetamine ja ravi peab toimuma kooskõlas asjakohaste kliiniliste suunistega.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Takroliimusega ravitaval patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) tekkest. Kui takroliimust võtvatel patsientidel tekivad PRES'ile viitavad nähud nagu peavalu, mentaalse seisundi muutused, krampid või nägemishäired, tuleks teha radioloogiline uuring (nt MRI). PRES'i diagnoosimisel soovitatakse koheselt lõpetada süsteemse takroliimuse manustamine ja rakendada meetmeid vererõhu ning krampide kontrolliks. Enamus patsientidest paraneb peale asjakohaste meetmete rakendamist.

Silma kahjustused

Takroliimusega ravitud patsientidel on teatatud silma kahjustusest, mis mõnikord progresseerub kuni nägemise kadumiseni. Mõnedel juhtudel on teatatud nägemise taastumisest üleminekul alternatiivsele immunosupressioonile. Patsientidel tuleb soovitada teatada nägemisteravuse muutustest, värvide

nägemise muutustest, nägemise ähmastumisest või nägemisvälja defektist ning sellistel juhtudel on soovitatav viivitamatult pöörduda silmaarsti poole.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA) (sealhulgas hemolüütilis-ureemiline sündroom (HUS) ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur (TTP)).

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA), sealhulgas trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) ja hemolüütilise ureemilise sündroom (HUS) diagnoosi, mis mõnikord viib neerupuudulikkuse või fataalse lõpptulemuseni, tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, väsimus, kõikuvad neuroloogilised ilmingud, neerukahjustus ja palavik. TMA diagnoosimisel on vajalik kiire ravi ning raviarsti äranägemisel tuleb kaaluda takroliimuse kasutamise katkestamist.

Takroliimuse samaaegne manustamine koos imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitoriga (nt siroliimus, everoliimus) võib suurendada trombootilise mikroangiopaatia (sh hemolüütiline ureemiline sündroom ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur) tekkeriski.

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

Takroliimusega ravitud patsientidel on teatatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA, *pure red cell aplasia*) juhtudest. Kõigil patsientidel esines PRCA riskifaktoreid, nagu parvoviiruse B19 infektsioon, põhihaigus või samaaegne ravi seoses PRCA'ga.

Erirühmad

Mitte valge rassi esindajatel ja suurenenud immunoloogilise riskiga patsientidel (nt retransplantatsioon, reaktiivsete antikehade (PRA) olemasolu) on ravimi kasutamiskogemus vähene.

Tõsise maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Abiained

Kuna Modigraf'i graanulid sisaldavad laktoosi, ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid seda ravimit kasutada. See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsed koostoimed

Süsteemselt imendunud takroliimus metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel. Samuti on andmeid gastrointestinaalse metabolismi kohta sooleseinas CYP3A4 vahendusel. Samaaegne CYP3A4 pärssivate või indutseerivate ravimite või taimsete ravimite kasutamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi ning seeläbi suurendada või vähendada takroliimuse kontsentratsiooni veres. Ka selliste ravimite või taimsete ravimite kasutamise lõpetamine võib mõjutada takroliimuse metabolismi kiirust ja seega takroliimuse sisaldust veres.

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et takroliimuse sisalduste tõus veres samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega tuleneb põhiliselt takroliimuse suukaudse biosaadavuse suurenemisest gastrointestinaalse metabolismi inhibeerimise tõttu. Toime maksa kliirensile on vähem väljendunud.

Potentsiaalselt CYP3A4 metabolismi muutvate ainete samaaegsel kasutamisel on tungivalt soovitatav siirdamisspetsialisti järelevalve all tähelepanelikult jälgida takroliimuse kontsentratsiooni veres, samuti jälgida siiriku funktsiooni, QT-pikenemist (EKG), neerufunktsiooni ja muid kõrvaltoimeid, sealhulgas neurotoksilisust, ja kohandada vastavalt takroliimuse annust või katkestada manustamine, et säiliks samasugune ekspositsioon (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ka takroliimuse samaaegsel kasutamisel mitme CYP3A4 mõjutava ainega, sest need võivad mõju takroliimuse ekspositsioonile suurendada või avaldada vastupidist mõju.

Takroliimust mõjutavad ravimid on loetletud allpool tabelis. Esitatud näited ravimite koostoimete kohta ei hõlma kõiki võimalikke toimeid, seetõttu tuleb iga ravimi manustamisel koos takroliimusega tutvuda selle ravimi ravimiteabes esitatud andmetega selle metabolismi tee, koostoimete radade, sellega seotud potentsiaalsete riskidega ning erimeetmetega, mida tuleb nende koos manustamisel võtta.

Takroliimust mõjutavad ravimid

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
Greip või greibimahl	Võib suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) [vt lõik 4.4].	Vältida greibi või greibimahla tarbimist
Tsüklosporiin	Võib suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres. Peale selle võivad tekkida sünergilised/aditiivsed nefrotoksilised toimed.	Tuleb vältida tsüklosporiini ja takroliimuse samaaegset kasutamist [vt lõik 4.4].
Teadaolevalt nefrotoksilise või neurotoksilise toimega ravimid: aminoglükosiidid, güraasi inhibiitorid, vankomütsiin, sulfametoksasool + trimetoprim, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, gantsükloviir, atsükloviir, amfoteritsiin B, ibuprofeen, tsidofoviir, foskarnet	Võivad tugevdada takroliimuse nefrotoksilist või neurotoksilist toimet.	Takroliimuse samaaegset kasutamist teadaolevate nefrotoksiliste toimetega ravimitega tuleb vältida. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb jälgida neerufunktsiooni ja teisi kõrvaltoimeid ning vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.
Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid: seenevastased ained (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool), makroliidantibiootikumid (nt telitromütsiin, troleandomütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir), HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir ning ombitasviiri ja paritapreviiri kombinatsioon ritonaviiriga kasutamisel koos dasabuviiriga ja ilma), nefasodoon, farmakokineetilist toimet tugevdav aine kobitsistaat ning kinaasi inhibiitorid idelalisiib ja tseritiniib. Tugevaid koostoimeid on täheldatud ka makroliidantibiootikumi erütromütsiiniga.	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt nefrotoksilisus, neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine), mida on vaja hoolikalt jälgida [vt lõik 4.4]. Takroliimuse sisalduste kiireid ja järske tõuse võib tekkida juba 1–3 päeva möödumisel koos manustamise alustamisest hoolimata takroliimuse annuse kohesest vähendamisest. Takroliimuse ekspositsioon võib üldiselt tõusta > 5-kordselt. Ritonaviiri sisaldavate kombinatsioonravide samaaegsel manustamisel võib takroliimuse ekspositsioon suurened > 50 korda. Pääaegu kõigil patsientidel võib olla vajalik takroliimuse annust vähendada ning võib olla	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui samaaegne manustamine tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on vältimatu, kaaluge takroliimuse annuse vahelejätmist päeval, mil alustatakse tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori manustamist. Jätkake takroliimuse manustamist järgmisel päeval vähendatud annuses, mis põhineb takroliimuse sisaldusel veres. Takroliimuse annuses ja/või annustamissageduses tuleb individuaalselt muudatusi teha ja neid vajaduse korral kohandada takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide alusel, mida tuleb hinnata ravi alustamisel ning jälgida kogu ravi ajal sageli (alustades mõne päeva möödumisel ravi alustamisest) ning hinnata uuesti CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamisel ja pärast seda. Pärast

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
	vajalik ka takroliimuse kasutamine ajutiseks katkestada. Toime takroliimuse sisaldusele veres võib püsida mitu päeva pärast samaaegse manustamise lõpetamist.	lõpetamist tuleb leida takroliimuse sobiv annus ja annustamissagedus, lähtudes takroliimuse minimaalsetest kontsentratsioonidest veres. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Möödukad või nõrgad CYP3A4 inhibiitorid: seenevastased ained (nt flukonasool, isavukonasool, klotrimasool, mikonasool), makroliidantibiootikumid (nt asitromütsiin), kaltsiumikanali blokaatorid (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem, verapamiil), amiodaroon, danasool, etünüülostradiool, lansoprasool, omeprasool, C-hepatiidi viiruse vastased ravimid elbasviir/grasopreviir ja glekapreviir/pibrentasviir, tsütomegaloviiruse vastane ravim letermoviir ja türosiinkinaasi inhibiitorid nilotiniib, krisotiniib, imatiniib ning <i>Schisandra sphenanthera</i> ekstrakti sisaldavad (Hiina) taimsed ravimid.	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) [vt lõik 4.4]. Takroliimuse sisaldus võib kiiresti tõusta.	Takroliimuse minimaalseid sisaldusi täisveres tuleb sageli jälgida alates samaaegse manustamise esimestest päevadest. Vajadusel tuleb takroliimuse annust vähendada [vt lõik 4.2]. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
<i>In vitro</i> on olnud takroliimuse metabolismi potentsiaalsed inhibiitorid järgmised ained: bromokriptiin, kortisoon, dapsoon, ergotamiin, gestodeen, lidokaiin, mefenütoiin, midasolaam, nilvadipiin, noretisteroon, kinidiin, tamoksifeen	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine) [vt lõik 4.4].	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust vähendada [vt lõik 4.2]. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Tugevad CYP3A4 indutseerijad: rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, apalutamiid, ensalutamiid, mitotaan või naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski [vt lõik 4.4]. Maksimaalne toime takroliimuse sisaldusele veres võidakse saavutada 1...2 nädala möödumisel koos manustamisest. See toime võib püsida 1...2 nädalat pärast ravi lõpetamist.	Samaaegset kasutamist on soovitatav vältida. Kui see on vältimatu, võib patsientidel olla vajalik suurendada takroliimuse annust. Takroliimuse annust tuleb muuta individuaalselt ja vajadusel kohandada takroliimuse minimaalsete kontsentratsioonide alusel, mida tuleb hinnata ravi alustamisel ning jälgida kogu ravi ajal sageli (alustades mõne päeva möödumisel ravi alustamisest) ning hinnata uuesti CYP3A4 indutseerija kasutamise lõpetamisel ja pärast seda. Pärast

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
		CYP3A4 indutseerija kasutamise lõpetamist võib olla vajalik takroliimuse annust järk-järgult kohandada. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Mõõdukad CYP3A4 indutseerijad: metamisool, fenobarbitaal, isoniasiid, rifabutiin, efavirens, etraviriin, nevirapiin; nõrgad CYP3A4 indutseerijad: flukloksatsilliin	Võivad vähendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski [vt lõik 4.4].	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust suurendada [vt lõik 4.2]. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Kasprofungiin	Võib vähendada takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja suurendada äratõuke riski. Koostoimemehhanism ei ole kinnitust leidnud.	Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja vajadusel suurendage takroliimuse annust [vt lõik 4.2]. Jälgige tähelepanelikult transplantaadi funktsiooni.
Kannabidiool (P-gp inhibiitor)	Takroliimuse ja kannabidiooli samaaegsel kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest veres. See võib olla tingitud soole P-glükoproteiini inhibeerimisest, mis suurendab takroliimuse biosaadavust.	Takroliimuse ja kannabidiooli samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt kõrvalnähte. Jälgige takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja kohandage takroliimuse annust, kui vaja [vt lõigud 4.2 ja 4.4].
Teadaolevalt plasmavalkude suhtes suurt afiinsust omavad ravimid, nt: mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, suukaudsed antikoagulandid, suukaudsed diabeediravimid	Takroliimuse seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Tuleb võtta arvesse võimalikke koostoimeid teiste toimeainetega, millel on teadaolevalt suur afiinsus plasmavalkudega.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust kohandada [vt lõik 4.2].
Prokineetilised ained: metoklopramiid, tsimetidiin ja magneesium-alumiiniumhüdroksiid	Võivad suurendada takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja suurendada tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski (nt neurotoksilisus, QT-intervalli pikenemine).	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust vähendada [vt lõik 4.2]. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, EKG-l QT-intervalli pikenemise ja muude kõrvaltoimete suhtes.
Kortikosteroidide säilitusannused	Võivad vähendada takroliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres ja suurendada äratõukereaktsiooni riski [vt lõik 4.4].	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust suurendada [vt lõik 4.2]. Jälgida hoolikalt siiriku funktsiooni.
Suures annuses prednisoloon või metüülprednisoloon	Manustamisel ägeda äratõukereaktsiooni raviks võib mõjutada (suurendada või vähendada) takroliimuse sisaldust veres.	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.
Otsese toimega viirusvastased ravimid	Võivad mõjutada takroliimuse farmakokineetikat otsese toimega viirusvastase ravi käigus maksafunktsioonis	Jälgida takroliimuse minimaalseid kontsentratsioone täisveres ja efektiivsuse ja ohutuse püsimise tagamiseks

Ravimi/aine rühm või nimetus	Ravimite koostoime	Soovitused koos manustamiseks
	toimivate muutuste tõttu, mis on seotud C-hepatiidi viiruse eemaldamisega. Takroliimuse kontsentratsioon veres võib väheneda. Kuid mõningate otsese toimega viirusvastaste ravimite potentsiaalne CYP3A4 inhibeeriv toime võib olla sellele vastupidine või põhjustada takroliimuse sisalduse tõusu veres.	vajadusel takroliimuse annust kohandada.

Takroliimuse samaaegne manustamine koos imetajate rapamütsiini sihtmärgi (mTOR) inhibiitoriga (nt siroliimus, everoliimus) võib suurendada trombootilise mikroangiopaatia (sh hemolüütiline ureemiline sündroom ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur) tekkeriski (vt lõik 4.4).

Kuna takroliimuse ravi võib olla seotud hüperkaleemiaga või suurendada olemasolevat hüperkaleemiat, siis suurt kaaliumi tarbimist või kaaliumi säästvaid diureetikume (nt amiloriid, triamtereen või spironolaktoon) tuleb vältida (vt lõik 4.4). Ettevaatlik tuleb olla takroliimusega samaaegselt manustatavate toimeainetega, mis suurendavad kaaliumi taset seerumis, näiteks trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest on teada, et trimetoprim toimib nagu kaaliumi säästev diureetikum amiloriid. Soovitav on seerumi kaaliumisisalduse hoolikas jälgimine.

Takroliimuse toime teiste ravimite metabolismile

Takroliimus on teadaolevalt CYP3A4 inhibiitor; järelikult takroliimuse ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite samaaegne kasutamine võib mõjutada viimaste metabolismi.

Takroliimuse samaaegsel manustamisel pikeneb tsüklosporiini poolväärtusaeg. Lisaks võivad tekkida sünergistlikud/aditiivsed nefrotoksilised toimed. Seetõttu ei soovitata tsüklosporiini ja takroliimuse kombineeritud manustamist ning ettevaatlik peab olema takroliimuse manustamisel patsientidele, kes on eelnevalt saanud tsüklosporiini (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Takroliimuse toimel on suurenenud fenütoiini kontsentratsioon veres.

Kuna takroliimuse toimel võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide kliirens, võib hormoonide ekspositsioon suurened, mistõttu tuleb eriti hoolikalt valida rasestumisvastaseid meetodeid.

Takroliimuse ja statiinide vaheliste koostoimete kohta on piiratud andmeid. Kliinilised andmed näitavad, et takroliimuse samaaegsel manustamisel püsib statiinide farmakokineetika suures osas muutumatuna.

Loomkatsed on näidanud, et takroliimus võib potentsiaalselt vähendada pentobarbitaali ja antipüriini kliirensit ning pikendada poolväärtusaega.

Mükofenoolhape

Ettevaatlik tuleb olla kombineeritud ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele, kuna see häirib mükofenoolhappe enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja võib põhjustada mükofenoolhappe ekspositsiooni muutusi. Ravimid, mis mõjutavad mükofenoolhappe enterohepaatilist tsüklit võivad vähendada mükofenoolhappe plasmataset ja efektiivsust. Ravi muutmisel tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi võib vajalik olla mükofenoolhappe terapeutiline jälgimine.

Immunosupressandid võivad mõjutada vaktsinatsiooni immuunvastust ja vaktsineerimine ravi ajal takroliimusega võib olla vähem efektiivne. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naistelt saadud andmed näitavad, et takroliimus läbib platsentat. Vastsündinutel on oht hüperkaleemia tekkeks (nt. esinemissagedus vastsündinutel 7,2%, 8 juhtu 111 vastsündinu kohta), mis võib normaliseeruda iseenesest. Takroliimuse kasutamist raseduse ajal võib kaaluda juhul, kui ei ole ohutumaid alternatiive ja kui ravist saadav kasu õigustab võimalikku riski lootele. Pärast *in utero* kokkupuudet ravimiga soovitatakse vastsündinut jälgida takroliimuse võimalike kõrvaltoimete suhtes (eriti toimet neerudele).

Müügiloa saamise järgse mittesekkuva ohutusuuringu [EUPAS37025] tulemused

Müügiloa saamise järgses mittesekkuvas ohutusuuringus analüüsiti 2905 rasedust registri „Transplant Pregnancy Registry International” (TPRI) andmeid, et hinnata takroliimusega ravitud naiste (383 prospektiivselt teatatud, sealhulgas 247 neeru- ja 136 maksasiirdamisega patsienti) ja teiste immunosupressantidega ravitud naiste ravitulemusi. Piiratud andmete põhjal (289 prospektiivselt teatatud rasedust, mis puutusid 1. trimestril kokku takroliimusega) ei viidanud uuringutulemused suuremale väärarengute riskile. Takroliimusega ravitud naiste seas täheldati spontaanse abordi suuremat esinemissagedust võrreldes alternatiivsete immunosupressantidega. Neerusiirdamise patsientide seas oli takroliimusega ravitud naistel ka suurem preeklampsia esinemissagedus. Üldiselt ei olnud siiski piisavalt tõendeid, et teha järeldusi nende tulemuste riski kohta. Neeru- ja maksasiirdamise patsientide seas, kes puutusid kokku takroliimusega, oli 45%-55% elussündidest enneaegsed, kusjuures 75%-85%-l oli rasedusaja suhtes normaalne sünnikaal. Sarnaseid tulemusi täheldati ka teiste immunosupressantide puhul, kuigi järelduste tegemist takistas piisva tõendusmaterjali puudumine.

Rottidel ja küülikutel põhjustas takroliimus embrüo-loote toksilisust annustes, mis olid toksilised emasloomale (vt. lõik 5.3).

Imetamine

Inimestelt saadud andmed näitavad, et takroliimus eritub rinnapiima. Kuna ei saa välistada kahjulikke toimeid vastsündinule, ei ole imetamine takroliimuse kasutamise ajal lubatud.

Viljakus

Rottidel täheldati takroliimuse negatiivset mõju isasloomade viljakusele, mis avaldus spermatoosidide arvu ja liikuvuse vähenemisena (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Takroliimus võib põhjustada neuroloogilisi ja nägemishäireid. Need toimed võivad tugevneda, kui takroliimuse ravi ajal tarvitatakse alkoholi.

Takroliimuse (Modigraf[®]) toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Immunosupressiivsete ravimite kõrvaltoimeid on põhihaiguse ja samaaegse mitmete ravimite kasutamise tõttu sageli raske tuvastada.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (esinevad > 10% patsientidest) on treemor, neerukahjustus, hüperglükeemilised seisundid, suhkurtõbi, hüperkaleemia, infektsioonid, hüpertensioon ja unetus.

Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Nagu ka teiste tugevatoimeliste immunosupressiivsete ravimite puhul, on takroliimust saavatel patsientidel sageli suurenenud risk infektsioonide tekkeks (viirus-, bakteriaalsed, seen- ja algloomadest põhjustatud infektsioonid). Olemasolevate infektsioonide kulg võib raskeneda. Tekkida võivad nii generaliseerunud kui piirdunud infektsioonid.

CMV infektsiooni, BK-viirusega seotud nefropaatia juhtusid ning JC-viirusega seotud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid on kirjeldatud immunosupressante, sealhulgas Modigraf'i, kasutavatel patsientidel.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Immunosupressiivset ravi saavatel patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks. Takroliimust saavatel patsientidel on kirjeldatud healoomulisi ja pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas EBV-ga seotud lümfoproliferatiivseid haigusi, naha pahaloomulisi kasvaja ja Kaposi sarkoomi.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, kõrvalekalded erütrotsüütide analüüsides, leukotsütoos
Aeg-ajalt: koagulopaatia, pantsütopeenia, neutropeenia, kõrvalekalded hüübimis- ja veritsusanalüüsides, trombootiline mikroangiopaatia
Harv: trombootiline trombotsütopeeniline purpur, hüpoprotrombineemia
Teadmata: isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, febrilne neutropeenia

Immuunsüsteemi häired

Takroliimust saavatel patsientidel on täheldatud allergilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone (vt lõik 4.4).

Endokriinsüsteemi häired

Harv: hirsutism

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: suhkurtõbi, hüperglükeemilised seisundid, hüperkaleemia
Sage: metaboolne atsidoos, muud elektrolüütide tasakaalu muutused, hüponatreemia, vedeliku ülekoormus, hüperurikeemia, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüpokaltseemia, söögiisu vähenemine, hüperkolesteroleemia, hüperlipideemia, hüpertriglütserideemia, hüpofosfateemia
Aeg-ajalt: dehüdratsioon, hüpoglükeemia, hüpoproteineemia, hüperfosfateemia

Psühhiaatrilised häired

Väga sage: unetus
Sage: segasus ja desorientatsioon, depressioon, ärevuse sümptomid, hallutsinatsioonid, psüühikahäired, alanenud meeleolu, meeleolu muutused ja häired, hirmunenäod
Aeg-ajalt: psühhootiline häire

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu, treemor
Sage: närvisüsteemi häired, krampid, teadvuse häired, perifeersed neuropaatiad, peeringlus, paresteesiad ja düsesteesiad, kirjaoskuse halvenemine
Aeg-ajalt: entsefalopaatia, ajuverevalumid ja tserebrovaskulaarsed atakid, kooma, kõne- ja keelemuutused, paralüüs ja parees, amneesia
Harv: hüpertoonia
Väga harv: müasteenia
Teadmata: pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)

Silma kahjustused

Sage: silma kahjustused, ähmane nägemine, valguskartus
Aeg-ajalt: katarakt
Harv: pimedus

Teadmata: nägemisnärv neuropaatia

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: kohin kõrvus
Aeg-ajalt: hüpoakuusia
Harv: neurosensoorne kurtus
Väga harv: kuulmislangus

Südame häired

Sage: südame isheemiatõbi, tahhükardia
Aeg-ajalt: südamepuudulikkus, ventrikulaarsed arütmiaid ja südameiseiskus, supraventrikulaarsed arütmiaid, kardiomiopaatiaid, ventrikulaarne hüpertroofia, südamepekslemine
Harv: perikardi efusioon
Väga harv: *Torsades de pointes*

Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpertensioon
Sage: trombemboolsed ja isheemilised tüsistused, hüpotensiivsed vaskulaarsed häired, hemorraagia, perifeersed vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: jäsemete süvaveenitromboos, šokk, infarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: parenhümatosne kopsuhaigus, hingeldus, pleura efusioon, köha, farüngiit, ninakinnisus ja põletikud
Aeg-ajalt: hingamispuudulikkus, respiratoorsed häired, astma
Harv: äge respiratoorse distressi sündroom

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, iiveldus
Sage: seedetrakti nähud ja sümptomid, oksendamine, seedetrakti- ja kõhuvalud, seedetrakti põletikulised haigused, seedetrakti verejooksud, seedetrakti haavand ja perforatsioon, astsiit, stomatiit ja haavandid, kõhukinnisus, düspeptilised nähud ja sümptomid, kõhugaasid, kõhupuhitus ja kõhu suurenemine, vedel iste
Aeg-ajalt: äge ja krooniline pankreatiit, paralüütiline iileus, gastroösofageaalne reflukshaigus, maotühjenemise häired
Harv: pankrease pseudotsüst, subiileus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: sapijuha haigused, hepatotsellulaarne kahjustus ja hepatiit, kolestaas ja ikterus
Harv: venooklusioonine maksahaigus, maksaarteri tromboos
Väga harv: maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, sügelus, alopeetsia, akne, suurenenud higistamine
Aeg-ajalt: dermatiit, valgustundlikkus
Harv: toksiline epidermise nekrolüüs (Lyelli sündroom)
Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: liigesevalu, seljavalu, lihasspasmid, jäseme valu
Aeg-ajalt: liigesekahjustused
Harv: vähenenud liikuvus

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage: neerukahjustus
Sage: neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia, neerutorukeste nekroos, kuseteede häired, oliguuria, põie ja ureetra sümptomid

Aeg-ajalt: hemolüütilis-ureemiline sündroom, anuuria
Väga harv: nefropaatia, hemorraagiline tsüstiit

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: düsmenorröa ja emaka veritsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: palavik, valu ja ebamugavustunne, asteenilised seisundid, tursed, kehatemperatuuri tajumise häired
Aeg-ajalt: gripilaadne haigus, närvilisus, halb enesetunne, hulgiorganpuudulikkus, survetunne rindkeres, temperatuuritalumatus
Harv: kukkumine, haavand, rindkere pingsus, janu
Väga harv: rasvkoe osakaalu suurenemine

Uuringud

Väga sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Sage: vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt: vere amülaasisalduse suurenemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused, kehakaalu vähenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine
Väga harv: ehhokardiogrammi muutused, QT pikenemine elektrokardiogrammil

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage: primaarne siiriku düsfunktsioon

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Jäseme valu on kirjeldatud mitmetes avaldatud juhtumi aruannetes kaltsineuriini inhibiitori indutseeritud valusündroomi (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS) osana. See esineb tavaliselt kahepoolse ja sümmeetrilise, tugeva üleneva valuna alajäsemetes ja võib olla seotud takroliimuse liigse terapeutilise annusega. See sündroom võib reageerida takroliimuse annuse vähendamisele. Mõnedel juhtudel oli vajalik üleminek alternatiivsele immunosupressioonile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on mitmetest takroliimuse juhusliku üleannustamise juhtudest; kaasnenud sümptomiteks treemor, peavalu, iiveldus ja oksendamine, infektsioonid, urtikaaria, letargia ja vere jääklämmastiku, seerumi kreatiniini kontsentratsiooni ning alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine. Spetsiifilist antidooti takroliimuse-ravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

Suure molekulkaalu, vähese vesilahustuvuse ning ulatusliku erütrotsüütide ja plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole takroliimuse dialüüsiv. Üksikutele väga kõrge plasmakontsentratsiooniga patsientidel on toksiliste kontsentratsioonide vähendamisel olnud efektiivsed hemofiltratsioon või diafiltratsioon. Suukaudse intoksikatsiooni korral võivad aidata maoloputus ja/või adsorbendid (nt aktiivsüsi), kui neid kasutatakse vahetult pärast manustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: immunosupressandid, kaltsineuriini inhibiitorid, ATC-kood: L04AD02

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Molekulaarsel tasandil avaldub takroliimuse toime seondumisel tsütosoolse proteiiniga (FKBP12), mis vastutab toimeaine intratsellulaarse akumulatsiooni eest. FKBP12-takroliimuse kompleks seondub selektiivselt ja konkureerivalt ning inhibeerib kaltsineuriini, põhjustades kaltsiumist sõltuva T-raku signaaliedastuse blokaadi, takistades seeläbi lümfokiini geenide transkriptsiooni.

Takroliimus on väga efektiivne immunosuppressant, mille tõhusust on kontrollitud nii *in vitro* kui ka *in vivo* katsetes.

Eriti pärsib takroliimus tsütotoksiliste lümfotsüütide moodustumist, mis on peamiselt vastutavad äratõukereaktsiooni eest. Takroliimus pärsib T-raku aktivatsiooni ja T-helper-rakust sõltuvat B-raku proliferatsiooni, samuti lümfokiinide formeerumist (nagu interleukiin-2, -3 ja γ -interferoon) ning interleukiin-2 retseptori ekspressiooni.

Kaks korda päevas võetava takroliimuse kliiniline tõhusus ja ohutus muude esmaste organtransplantatsioonide korral

Prospektiivsetes avaldatud uuringutes analüüsiti suukaudse takroliimuse (manustatud Prograf'i kapslitenä) kasutamist primaarse immunosuppressandina ligikaudu 175 patsiendil peale kopsu-, 475 patsiendil peale kõhunäärme- ja 630 patsiendil peale soolesiirdamist. Nendes avaldatud uuringutes oli suukaudse takroliimuse ohutusprofiil üldiselt samane suurtes uuringutes kirjeldatuga, kus takroliimust kasutati esmase ravina peale maksa-, neeru- ja südamesiirdamist. Järgnevalt on toodud kokkuvõtte suurtes uuringutes saadud efektiivsuse tulemustest iga näidustuse puhul.

Kopsusiirdamine

Suukaudse takroliimuse hiljutise multitsentrilise uuringu vaheanalüüsis vaadeldi 110 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 saama kas takroliimust või tsüklosporiini. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,01...0,03 mg/kg päevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,05...0,3 mg/kg päevas. Takroliimusega ravitud patsientidel täheldati tsüklosporiini saanud patsientidega võrreldes vähem akuutse äratõukereaktsiooni episoodi (11,5% *versus* 22,6%), vähem kroonilise äratõukereaktsiooni juhte ja oblitereerivat bronhioliiti (2,86% *versus* 8,57%) esimese transplantatsioonijärgse aasta jooksul. Patsientide esimese aasta elulemus oli takroliimuse grupis 80,8% ja tsüklosporiini grupis 83%.

Ühes teises randomiseeritud uuringus osales 66 takroliimusega ja 67 tsüklosporiiniga ravitud patsienti. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,025 mg/kg päevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,15 mg/kg päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada minimaalne kontsentratsioon 10...20 nanogrammi/ml. Patsientide esimese aasta elulemus oli 83% takroliimuse grupis ja 71% tsüklosporiini grupis, teise aasta elulemus oli vastavalt 76% ja 66%. Akuutse äratõukereaktsiooni episoodi 100 patsiendipäeva kohta esines arvuliselt vähem takroliimuse grupis (0,85 episoodi) kui tsüklosporiini grupis (1,09 episoodi). Oblitereeriv bronhioliit avaldus takroliimuse grupis 21,7% patsientidest võrreldes 38,0%-ga tsüklosporiini grupis ($p=0,025$). Märkimisväärselt rohkem tsüklosporiiniga ravitud patsiente ($n=13$) vajas ravi vahetust takroliimuse vastu kui vastupidi ($n=2$) ($p=0,02$).

Kahe keskusega lisauuringus randomiseeriti 26 patsienti takroliimuse gruppi ja 24 patsienti tsüklosporiini gruppi. Takroliimuse manustamist alustati intravenoosse püsiinfusioonina annuses 0,05 mg/kg päevas ja suukaudset takroliimust manustati annuses 0,1...0,3 mg/kg päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada minimaalne kontsentratsioon 12...15 nanogrammi/ml. Esimese aasta elulemus oli 73,1% takroliimuse grupis ja 79,2% tsüklosporiini grupis. Akuutsete äratõukereaktsioonide puudumine oli takroliimuse grupis sagedasem 6 kuud (57,7% *versus* 45,8%) ja 1 aasta peale kopsusiirdamist (50% *versus* 33,3%).

Kolm uuringut näitasid sarnast elulemust. Akuutseid äratõukereaktsioone oli arvuliselt vähem takroliimuse kasutamisel kõigis kolmes uuringus ja üks uuringutest näitas takroliimuse puhul oblitereeriva bronhioliidi oluliselt väiksemat esinemissagedust.

Kõhunäärmesiirdamine

Multitsentriline uuring (samaaegselt läbiviidud kõhunäärme-neeru siirdamine) 205 patsiendiga, kes randomiseeriti takroliimuse ($n=103$) või tsüklosporiini ($n=102$) gruppi. Protokoll järgi oli takroliimuse suukaudne algannus 0,2 mg/kg päevas koos järgneva annuse korrigeerimisega, et saavutada

minimaalne kontsentratsioon 8...15 nanogrammi/ml 5. päevaks ja 5...10 nanogrammi/ml 6 kuu pärast. Kõhunäärme siirikuga patsientide elulemus peale esimest aastat oli märkimisväärselt suurem takroliimuse (91,3%) kui tsüklosporiini puhul (74,5%) ($p < 0,0005$), arvestades asjaolu, et neerusiirikuga patsientide elulemus oli sarnane mõlemas grupis. Lõppkokkuvõttes vahetas 34 patsienti tsüklosporiinravi takroliimuse vastu, kusjuures ainult 6 takroliimusega ravitud patsienti vajasisid alternatiivset ravi.

Soolesiirdamine

Ühekeskuselise kliinilise uuringu publitseeritud andmed suukaudse takroliimuse kasutamise kohta esmase ravina peale soolesiirdamist näitasid, et 155 takroliimust ja prednisolooni saava patsiendi (65 soolesiirikuga, 75 maksa- ja soolesiirikuga ja 25 mitme siseelundi siirikuga patsienti) protokollitud elulemus oli peale 1. aastat 75%, peale 5. aastat 54% ja peale 10. aastat 42%. Esialgu oli takroliimuse suukaudne algannus 0,3 mg/kg päevas. Tulemused muutusid pidevalt paremaks kasvavate kogemuste varal 11 aasta jooksul. Mitmed uuendused, nagu Epstein-Barri (EBV) ja CMV infektsioonide varajase avastamise meetodid, luuüdi kasvatamine, interleukiin-2 antagonisti daklisumabi täiendav kasutamine, takroliimuse väiksemad algannused minimaalse sihtkontsentratsiooniga 10...15 nanogrammi/ml ja hiljaaegu siiriku kiiritus, aitavad aja jooksul kaasa tulemuste paranemisele selle näidustuse korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Inimestel võib takroliimust imenduda kogu seedetrakti ulatuses. Üldiselt imendub takroliimust kiiresti. Modigraf'i graanulid on takroliimuse kiire vabanemisega ravimvorm, mis on mõeldud manustamiseks kaks korda päevas. Modigraf'i graanulite suukaudse manustamise järgselt saabub takroliimuse maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) veres keskmiselt umbes 2...2,5 tundi pärast manustamist. Takroliimuse imendumine on varieeruv. Ühekordse manustamisega bioekvivalentsusuuring tervetel vabatahtlikel täiskasvanutel näitas, et Modigraf'i graanulite biosaadavus oli umbes 20% suurem kui Prograf'i kapslidel. Takroliimuse keskmine suukaudne biosaadavus (uuringutes kasutati Prograf'i kapsleid) jääb vahemikku 20...25% (individuaalne vahemik täiskasvanud patsientidel 6...43% ning neerusiirdamisega lastel 3...77%). Takroliimuse suukaudne biosaadavus vähenes ravimi manustamisel pärast sööki.

Sapivoolus ei mõjuta takroliimuse imendumist, mistõttu võib ravi Modigraf'i graanulitega alustada suukaudselt.

Mõnedel patsientidel imendub takroliimust ühtlase kiirusega pikema aja vältel, mistõttu imendumiskõver on suhteliselt lame.

Takroliimuse imendumise kiirus ja ulatus on suurimad tühja kõhuga manustamisel. Toit vähendab nii takroliimuse imendumise kiirust kui ka ulatust, see toime on enim väljendunud pärast rasvarikast einet. Suure süsivesikusisaldusega eine toime on vähem väljendunud.

Stabiilsetel maksasiirikuga patsientidel vähenes takroliimuse biosaadavus, kui manustamine toimus pärast mõõduka rasvasisaldusega (34% kaloritest) toidu söömist. AUC (27%) ja C_{max} (50%) vähenemine ning t_{max} suurenemine (173%) täisveres olid silmnähtavad.

Stabiilsete neerusiirikuga patsientide uuringus, kus takroliimust manustati kohe pärast standardiseeritud kerget hommikueinet, oli toime suukaudsele biosaadavusele vähem väljendunud. Täheldati AUC (2...12%) ja C_{max} (15...38%) vähenemist ning t_{max} suurenemist (38...80%) koguveres. Modigraf'i AUC ja püsikontsentratsioonistaadiumi täisvere minimaalse kontsentratsiooni vahel esineb tugev korrelatsioon. Täisvere minimaalsete kontsentratsioonide jälgimise abil saab hästi hinnata süsteemset ekspositsiooni.

Jaotumine

Pärast intravenoosset infusiooni võib takroliimuse dispositsiooni inimesel kirjeldada kahefaasilisena. Süsteemses vereringes seondub takroliimust tugevalt erütrotsüütidega, andes ligikaudseks täisvere/plasmakontsentratsiooni jaotumise suhtarvuks 20:1. Vereplasmas seondub takroliimust ulatuslikult (> 98,8%) plasmavalkudega, peamiselt seerumi albumiini ja happelise α_1 -glükoproteiiniga. Takroliimust jaotub organismis laialdaselt. Plasmakontsentratsioonidel põhinev püsioleku jaotusruumala on ligikaudu 1300 liitrit (terved isikud). Vastavad täisverel põhinevad andmed oli keskmiselt 47,6 liitrit.

Metabolism

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas, peamiselt tsütokroom P450-3A4 (CYP3A4) ja tsütokroom P450-3A5 (CYP3A5) kaudu. Takroliimus metaboliseerub märkimisväärselt ka sooleseinas. Kindlaks on tehtud mitu metaboliiti. Ainult ühel neist on *in vitro* takroliimusega sarnane immunosupressiivne toime. Teistel metaboliitidel on vaid nõrk immunosupressiivne toime või puudub see üldse. Süsteemses vereringes leidub vaid üks inaktiivne metaboliit väikeses kontsentratsioonis. Seetõttu ei mõjuta metaboliidid takroliimuse farmakoloogilist toimet.

Eritumine

Takroliimus on väikese kliirensiga aine. Tervetel isikutel oli keskmine kogu keha kliirens 2,25 l/h, arvestatuna täisvere kontsentratsioonide alusel. Maksa-, neeru- ja südame-transplantaadiga täiskasvanud patsientidel olid väärtused vastavalt 4,1 l/h, 6,7 l/h ja 3,9 l/h. Sellised tegurid, nagu väike hematokrit ja valgusisaldus, mis põhjustavad takroliimuse seondumata fraktsiooni tõusu, või kortikosteroidide indutseeritud metabolismi suurenemine, on arvatavasti vastutavad kliirensi suuremate väärtuste eest pärast transplantatsiooni.

Takroliimuse poolväärtusaeg on pikk ja varieeruv. Tervetel isikutel oli keskmine poolväärtusaeg täisveres umbes 43 tundi. Maksasiirikuga täiskasvanutel ja lastel ulatus see keskmiselt vastavalt 11,7 tunni ja 12,4 tunnini, neerusiirikuga täiskasvanud patsientidel aga vastavalt 15,6 tunnini. Kliirensi väärtuste suurenemine mõjutab poolväärtusaja lühenemist transplantatsiooni läbinud patsientidel.

Pärast radioaktiivselt ^{14}C -märgistatud takroliimuse intravenooset ja suukaudset manustamist eritus enamik radioaktiivsusest väljaheitega. Ligikaudu 2% radioaktiivsusest eritus uriiniga. Vähem kui 1% muutumatul kujul takroliimusest määrati kindlaks uriinis ja roojas, mis näitab, et takroliimus metaboliseerub enne eliminatsiooni peaaegu täielikult: peamiseks eritumisteks on eritumine sapiga.

Pediaatrilised andmed

Maksasiirikuga lapsipatsientidel oli takroliimuse keskmine suukaudne biosaadavus (Modigraf'i graanulite kasutamisel) $26\% \pm 23\%$ (individuaalne varieeruvus 4...80%).

Andmed Modigraf'i suukaudse biosaadavuse kohta teistel näidustustel puuduvad.

Suukaudsel manustamisel maksasiirikuga lastele (annuses 0,30 mg/kg päevas) saavutati enamikul patsientidest püsikontsentratsiooni staadiumi takroliimuse kontsentratsioon veres 3 päeva jooksul.

Maksa- ja neerusiirikuga lastel oli kogukeha kliirens vastavalt $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg ja $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. Väheste lastega läbi viidud uuringutes on täheldatud väga varieeruvat vanusest sõltuvat kogukeha kliirensit ja poolväärtusaga, eelkõige varases lapseas.

Poolväärtusaeg siirikuga lastel on keskmiselt 12 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja paavianidega läbiviidud toksilisuse uuringutes olid esmased kahjustatud organid neerud ja pankreas. Rottidel põhjustas takroliimus toksilisi toimeid närvisüsteemile ja silmadele. Pöörduvaid kardiotoksilisi toimeid täheldati küülikutel pärast takroliimuse veenisest manustamist.

Takroliimuse manustamisel intravenooselt kiire infusioonina/boolussüstena annuses 0,1...1,0 mg/kg, on mõnedel loomaliikidel täheldatud QTc- pikenemist. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid, mis nende annuste manustamisel saadi, olid 150 nanogrammi/ml, mis on üle 6 kora kõrgem keskmistest plasmakontsentratsioonidest, mida täheldati Modigraf'i puhul kliinilise transplantatsiooni käigus.

Embrüofetaalset toksilisust täheldati rottidel ja küülikutel ning see piirdus annustega, mis põhjustasid emasloomadel märkimisväärselt kahjustust. Rottidel häiris emasloomade reproduktiivne funktsioon (sh poegimine) toksiliste annuste kasutamisel ning järglastel olid vähenenud sünnikaal, elulemus ja kasv. Rottidel täheldati takroliimuse negatiivset mõju isasloomade viljakusele (spermatooside arvu ja liikuvuse vähenemine).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos (E464)
Kroskarmelloosnaatrium (E468)

6.2 Sobimatus

Takroliimus ei sobi kokku PVC-ga (polüvinüülkloriidiga). Materjalid, mida kasutatakse Modigraf'i suspensiooni valmistamiseks ja manustamiseks, näiteks jooginõud, tassid või nasogastraalsondi torud, ei tohi sisaldada PVC-d.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast valmistamist tuleb suspensioon kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenitereftalaadist (PET), alumiiniumist (Al) ja polüetüleenist (PE) seinakihtidega kotikesed.

Pakendi suurused: 50 kotikest väliskarbis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Takroliimuse immunosupressiivsete toimete põhjal tuleb takroliimust sisaldavate ravimite süstitavate, pulbri või graanulite kujul esinevate ravimvormide ettevalmistamisel vältida ravimi inhalatsiooni või otsest kokkupuudet naha või limaskestadega. Kokkupuute korral tuleb pesta nahka ja loputada kahjustatud silma või silmi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Modigraf 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulid
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg suukaudse suspensiooni graanulid
EU/1/09/523/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.05.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Modigraf 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulid
Tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 0,2 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

50 kotikest suukaudse suspensiooni graanulitega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Lahustage graanulid vees.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

Pärast valmistamist tuleb suspensioon kohe ära kasutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/523/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

modigraf 0,2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOTIKE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Modigraf 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulid
Tacrolimusum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Astellas Pharma Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Modigraf 1 mg suukaudse suspensiooni graanulid
Tacrolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

50 kotikest suukaudse suspensiooni graanulitega

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Lahustage graanulid vees.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

Pärast valmistamist tuleb suspensioon kohe ära kasutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/523/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

modigraf 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN: {number}

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
KOTIKE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Modigraf 1 mg suukaudse suspensiooni graanulid
Tacrolimusum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Astellas Pharma Europe B.V.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Modigraf 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulid

Modigraf 1 mg suukaudse suspensiooni graanulid

Takroliimus (*Tacrolimus*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekri.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Modigraf ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Modigraf'i võtmist
3. Kuidas Modigraf'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Modigraf'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Modigraf ja milleks seda kasutatakse

Modigraf on sisaldab toimeainet takroliimus. See on immunosupressant. Pärast elundi (näiteks maksa, neeru, südame) siirdamist püüab organismi immuunsüsteem uut organit ära tõugata. Modigraf'i kasutatakse organismi immuunreaktsiooni pärssimiseks, et organism saaks siirdatud elundi vastu võtta.

Teile võidakse Modigraf'i määrata ka siirdatud maksa, neeru, südame või muu organi käimasoleva äratõuke pärssimiseks või kui eelnevalt kasutatud ravi ei suutnud pärssida siirdamisele järgnenud immuunreaktsiooni.

Modigraf'i kasutatakse täiskasvanutel ja lastel.

2. Mida on vaja teada enne Modigraf'i võtmist

Ärge võtke Modigraf'i

- kui te olete allergiline takroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6).
- kui te olete allergiline siroliimuse (aine, mida samuti kasutatakse siirdatud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks) või mõne makroliidantibiootikumi (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin) suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Modigraf'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on või on kunagi olnud probleeme maksaga;
- kui teil on üle ühe päeva kestnud kõhulahtisus;
- kui teil on tugev kõhuvalu, millega kaasnevad või ei kaasne muud sümptomid nagu külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine;
- kui teil esinevad muutused südame elektrilises tegevuses, mida nimetatakse „QT-pikenemiseks“;
- kui teil on või on olnud väikseimate veresoonte kahjustus, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks/trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuraks/hemolüütiliseks ureemiliseks sündroomiks. Rääkige oma arstile, kui teil tekib palavik, verevalumid naha all (mis võivad ilmned punaste punktidenä), seletamatu

väsimus, segasus, naha või silmade kollasus, vähenenud uriinieritus, nägemiskadu ja krampid (vt lõik 4). Kui takroliimus võetakse koos siroliimuse või everoliimusega, võib nende sümptomite tekkerisk suureneeda.

Vältige taimsete ravimite, nt naistepuna (*Hypericum perforatum*) või muude taimsete ravimite kasutamist, sest need võivad mõjutada Modigraf'i efektiivsust ja teile vajaliku annuse suurust. Kahtluse korral pidage enne taimsete toodete või ravimite võtmist nõu oma arstiga.

Teie arst peab võib-olla Modigraf'i annust kohandama.

Te peate oma arstiga regulaarselt ühenduses olema. Teie arst peab võib-olla tegema aeg-ajalt vere-, uriini-, südame- ja silmauuringuid, et määrata Modigraf'i sobivat annust.

Te peate Modigraf'i võtmise ajal piirama päikese ja UV- (ultraviolet-) kiirguse käes viibimist, sest immunosuppressandid (nagu Modigraf) võivad suurendada nahavähi riski. Päikese käes viibimisel kandke sobivat kaitseriietust ja kasutage tugeva kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid.

Ettevaatusabinõud käsitlemiseks:

Ettevalmistamisel tuleb vältida takroliimust sisaldavate ravimite süstelahuste, pulbri või graanulite otsest kokkupuudet ükskõik millise kehaosaga, nagu nahk või silmad, või nende sissehingamist. Kokkupuute korral tuleb pesta nahka ja silmi.

Muud ravimid ja Modigraf

Teatage oma arstile või apteekrile kui te olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.

Modigraf'i ei soovitata võtta koos tsüklosporiiniga (muu ravim, mida kasutatakse siirdatud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks).

Kui teil on vaja konsulteerida mõne muu arstiga peale siirdamisspetsialisti, öelge arstile, et võtate takroliimust. Teie arstil võib olla vajalik konsulteerida teie siirdamisspetsialistiga, kui peate kasutama muud ravimit, mis võib suurendada või vähendada takroliimuse sisaldust teie veres.

Modigraf'i sisaldust veres võivad mõjutada teised ravimid, mida te võtate ning samuti võib Modigraf'i võtmine mõjutada teiste ravimite sisaldust veres. Seetõttu võib Modigraf'i annus vajada manustamise katkestamist, suurendamist või vähendamist.

Mõnedel patsientidel on teiste ravimite võtmise ajal suurenenud takroliimuse kontsentratsioon veres. See võib põhjustada tõsisemaid kõrvaltoimeid, nagu neerude häired, närvisüsteemi häired ja südame rütmihäired (vt lõik 4).

Toime Modigraf'i sisaldusele veres võib avalduda üsna varsti pärast teise ravimi kasutamise alustamist, seetõttu võib olla vajalik jälgida sageli Modigraf'i sisaldust teie veres alates teise ravimi kasutamise esimestest päevadest ning sageli ravi ajal teise ravimi kasutamise jätkamisel. Mõned teised ravimid võivad põhjustada takroliimuse sisalduse vähenemist veres, mis võib suurendada siiratud elundi äratõukereaktsiooni riski. Eeskätt peate oma arsti teavitama sellest, kui te kasutate või olete hiljuti võtnud järgmisi ravimeid:

- seenevastased ravimid ja antibiootikumid, eriti niinimetatud makroliidantibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks, nt ketokonasool, flukonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, klotrimasool, isavukonasool, mikonasool, kaspofungiin, telitromütsiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin, asitromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin, isoniasiid ja flukloksatsilliin
- letermoviir, mida kasutatakse CMV (inimese tsütomegaloviirus) poolt põhjustatud haiguse ennetamiseks
- HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir, nelfinaviir, sakvinalaviir), võimendav ravim kobistsitaat ja kombinatsioonitabelid, või HIV mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (efavirens, etraviriin, nevirapiin), mida kasutatakse HIV-infektsiooni puhul

- HCV proteaasi inhibiitorid (nt telapreviir, botsepreviir kombinatsioon ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma , elbasviiri/grasopreviiri ja glekapreviiri/pibrentasviiriga), mida kasutatakse hepatiit C infektsiooni ravimisel
- nilotiniib ja imatiniib, idelalisiib, tseritiniib, krisotiniib, apalutamiid, ensalutamiid või mitotaan (kasutatakse teatud kasvaja raviks)
- mükofenoolhape, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks, et ära hoida transplantaadi äratõuet
- maohaavandite ja maohappe tagasivoolu ravimid (nt omeprasool, lansoprasool või tsimetidiin)
- antiemeetikumid, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise raviks (nt metoklopramiid)
- tsisapriid või antatsiid magneesium-alumiinium-hüdroksiid, mida kasutatakse kõrvetiste raviks
- etinüülöstradiooli sisaldavad rasestumisvastased tabletid või muud hormoonravimid, danasooli sisaldavad hormoonravimid
- ravimid, mida kasutatakse kõrgvererõhu või südamehaiguste ravimiseks (nt nifedipiin, nikardipiin, diltiaseem ja verapamiil)
- rütmihäirete vastased ravimid (amiodaroon), mida kasutatakse arütmia (ebaregulaarsed südamelöögid) ravimiseks
- ravimid, mis on tuntud statiinide nime all ning mida kasutatakse kõrge kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse langetamiseks
- karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia raviks
- metamisool, mida kasutatakse valu ja palaviku raviks
- kortikosteroidid prednisoloon ja metüülprednisoloon, mis kuuluvad põletike raviks ja immuunsüsteemi pärssimiseks (nt siiriku äratõukereaktsiooni puhul) kasutatavate kortikosteroidide rühma
- nefasodoon, mida kasutatakse depressiooni raviks
- naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) või *Schisandra sphenanthera* ekstrakte sisaldavad taimsed preparaadid
- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Öelge oma arstile, kui te saate C-hepatiidi ravi. C-hepatiidi ravimite kasutamine võib muuta teie maksafunktsiooni ja mõjutada takroliimuse sisaldust veres. Olenevalt C-hepatiidi raviks määratud ravimist võib takroliimuse kontsentratsioon veres väheneda või suurened. Pärast C-hepatiidi ravi alustamist võib teie arstil olla vajalik jälgida hoolikalt takroliimuse sisaldust veres ja vajadusel Modigraf'i annust kohandada.

Informeerige oma arsti sellest, kui te võtate või peate võtma ibuprofeeni (kasutatakse palaviku, põletiku ja valu raviks), antibiootikume (kotrimoksasool, vankomütsiin või aminoglükosiid-antibiootikumid, nagu gentamütsiin), amfoteritsiin B-d (kasutatakse seeninfektsioonide raviks) või viirusevastaseid ravimeid (kasutatakse viirusinfektsioonide raviks, nt atsikloviir, gantsikloviir, tsidofoviir, foskarnet). Nende ravimite võtmisel koos Modigraf'iga võivad süveneda neeru- või närvisüsteemi probleemid.

Öelge oma arstile, kui te võtate siroliimust või everoliimust. Kui takroliimus võetakse koos siroliimuse või everoliimusega, võib suurendada risk trombootilise mikroangiopaatia, trombootilise trombotsütopeenilise purpura ja hemolüütilise ureemilise sündroomi tekkeks (vt lõik 4).

Arst peab teadma ka seda, kui te võtate Modigraf'iga samaaegselt kaaliumipreparaate või teatud diureetikume, mida kasutatakse südamepuudulikkuse, kõrgvererõhu ja neeruhaiguste raviks (nt amiloriid, triamteren või spironolaktoon) ning antibiootikume trimetoprim või kotrimoksasool, mis võivad suurendada kaaliumi sisaldust teie veres; mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVAd, nt ibuprofeen), mida kasutatakse palaviku, põletiku ja valu puhul; antikoagulante (vere vedeldajaid) või suukaudseid diabeediravimeid.

Kui te vajate mõnda vaktsineerimist, palun öelge seda eelnevalt oma arstile.

Modigraf koos toidu ja joogiga

Üldiselt tuleb Modigraf'i võtta tühja kõhuga või vähemalt 1 tund enne või 2 kuni 3 tundi pärast sööki. Vältige Modigraf'i võtmise ajal greipi ja greibimahla, sest see võib muuta ravimisisaldust veres.

Rasedus ja imetamine

Kui te võtate Modigraf'i raseduse ajal, võib see jõuda läbi platsenta teie lapseni. See võib mõjutada lapse tervist või ebasoodsalt mõjutada raseduse kulgu.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ühes uuringus hinnati raseduse tulemusi naistel, keda raviti takroliimusega ja teiste immunosupressantidega. Kuigi selles uuringus ei olnud piisavalt tõendeid järelduste tegemiseks, teatati suuremast raseduse katkemise määrast takroliimusega ravitud maksa- ja neerutrapiantaadiga patsientidel, samuti oli neerutrapiantaadiga patsientide seas suurem püsiva hüpertensiooni määr, mis on seotud raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil tekkiva valgukaoga uriinis (seisund, mida nimetatakse preeklampsiaks). Modigraf'i kasutamisest põhjustatud suurte sünnidefektide riski suurenemist ei leitud.

Modigraf eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Modigraf'i kasutamise ajal last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esineb pärast Modigraf'i võtmist pearinglust või unisust või probleeme nägemisega. Neid toimeid esineb sagedamini, kui te tarvitate ka alkoholi.

Modigraf sisaldab laktoosi ja naatriumi

Modigraf sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Modigraf'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Modigraf'i tohivad määrata ainult arstid, kellel on ravi kogemusi transplantatsioonipatsientidega ja ravimite kasutamisel, mis kontrollivad organismi immuunsüsteemi (immunosupressandid).

Veenduge iga kord retsepti saades, et te saate takroliimust sisaldava sama ravimi, välja arvatud juhul, kui teie siirdamisspetsialist on nõustunud sellega, et te saate takroliimust sisaldavat teist ravimit.

Seda ravimit tuleb võtta kaks korda päevas. Kui normaalsete valgete graanulite füüsiline välimus on muutunud või kui annustamise juhised on muutunud, rääkige esimesel võimalusel sellest oma arstile või apteekrile, et olla kindel ravimi õigsuses.

Algannuse siirdatud organi äratõuke vältimiseks määrab arst, arvutades selle teie kehakaalu põhjal. Vahetult pärast siirdamist manustatavad ööpäevased algannused jäävad üldjuhul vahemikku 0,075...0,30 mg kehakaalu kg kohta päevas, sõltuvalt siirdatud elundist. Samu annuseid võidakse kasutada ka äratõukereaktsiooni raviks.

Annus sõltub teie üldseisundist ja sellest, milliseid teisi immunosupressiivseid ravimeid te võtate.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel arvestatakse Modigraf'i annused samal viisil kui täiskasvanutel. Üldreeglina vajavad lapsed suuremaid takroliimuse annuseid kilogrammi kehakaalu kohta, et saavutada sama tõhusad tasemed veres kui täiskasvanutel.

Pärast ravi alustamist Modigraf'iga teeb arst teile sageli vereanalüüse, et leida õige annus. Edasised regulaarsed vereanalüüsid on vajalikud õige annuse määramiseks ja annuse korrigeerimiseks teatud aja tagant. Arst vähendab tavaliselt Modigraf'i annust siis, kui teie seisund on stabiliseerunud. Arst ütleb teile täpselt, kui palju kotikesi te peate võtma.

Te peate võtma Modigraf'i iga päev nii kaua, kuni te vajate siiratud organi äratõuke ennetamiseks immunosupressiooni. Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust.

Modigraf'i võetakse suu kaudu kaks kord päevas, tavaliselt hommikul ja õhtul. Võtke Modigraf'i tühja kõhuga või 2...3 tundi pärast sööki. Oodake vähemalt 1 tund enne järgmist söögikorda.

Kuidas Modigraf'i kotikesi kasutada?

Teie arst ütleb teile, mitu kotikest te peate avama ja kui palju vett suspensiooni valmistamiseks tuleb võtta. Kasutage süstalt või gradueeritud mõõtetopsi, et vajalik vee kogus täpselt välja mõõta.

Valage vajalik kogus (toatemperatuuril) vett (kõige rohkem 50 ml) klaasi või tassi ning asetage see kindlale alusele. Ärge kasutage Modigraf'i võtmiseks PVC-d (polüvinüülkloriidi) sisaldavaid tasse või lusikaid, sest Modigraf'i toimeaine võib PVC külge kleepuda. Avage hoolikalt (näiteks kääridega lõigates) vajalik arv kotikesi noolega tähistatud kohast. Hoidke avatud kotikest tassi kohal pöidla ja nimetissõrme vahel. Koputage ettevaatlikult kotikese suletud otsale ja valage kotikese sisu veega täidetud klaasi või tassi. Ärge kasutage kotikese tühendamiseks vedelikke ega köögiriistu. Üaltpoolt juhiseid järgides saate kotikesest kätte õige koguse graanuleid. Sellest pole midagi, et osa graanuleid jääb kotikesse, sest sellega ongi kotikeste täitmisel arvestatud.

Segage või loksutage ettevaatlikult tassi, kuni graanulid on täielikult veega segunenud ja moodustanud suspensiooni. Suspensiooni võib patsiendi jaoks tõmmata süstlasse või anda juua otse tassist.

Suspensioon on magusa maitsega. Seejärel loputage tassi ühe korra sama koguse veega ja jooge ka see vedelik ära. Suspensioon tuleb sisse võtta kohe pärast valmissegamist.

Kui te võtate Modigraf'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Modigraf'i, pöörduge otsekohe oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda.

Kui te unustate Modigraf'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te olete unustanud Modigraf'i võtta, siis oodake kuni järgmise annuse võtmiseks ettenähtud ajani ja jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt.

Kui te lõpetate Modigraf'i võtmise

Modigraf-ravi lõpetamisel võib suureneda siirdatud organi äratõuke oht.

Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Modigraf pärsib teie keha kaitsemehhanismi (immuunsüsteemi), mis ei ole infektsioonide vastu võitlemisel enam nii tugev. Seega võite te Modigraf'i kasutamise ajal tavapärasest sagedamini haigestuda infektsioonidesse.

Mõned infektsioonid võivad olla rasked või surmavad ja sealhulgas võivad tekkida infektsioonid, mida põhjustavad bakterid, viirused, seened, parasiidid või teised infektsioonid.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, sealhulgas:

- palavik, köha, kurguvalu, nõrkus või üldine halb enesetunne
- mälukaotus, mõtlemisraskused, kõndimisraskused või nägemise kaotus – need võivad olla põhjustatud väga haruldasest ja raskest ajuinfektsioonist, mis võib olla surmav (progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia või PML)

Tekkida võivad tõsised kõrvaltoimed, sealhulgas allergilised ja anafülaktilised reaktsioonid (väga tõsine allergiline reaktsioon, millega kaasneb minestamine ja hingamisraskus ning mis vajab kohest arstiabi). Modigraf-raviga seoses on täheldatud hea- ja pahaloolumulisi kasvaja.

Teatage oma arstile kohe, kui teil on või kui te kahtlustate endal ükskõik millist järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Tõsised sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Seedetrakti perforatsioon: tugev kõhuvalu koos muude sümptomitega, nagu külmavärinad, palavik, iiveldus või oksendamine, või ilma.
- Siirdatud elundi ebapiisav talitus.
- Ähmane nägemine.

Tõsised aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- Trombootiline mikroangiopaatia (väikseimate veresoonte kahjustus), sealhulgas hemolüütilis-ureemiline sündroom, järgmiste sümptomitega seisund: vähene uriinieritus või uriinipeetus (äge neerupuudulikkus), äärmuslik väsimus, naha või silmade kollaseks muutumine (ikterus) ja ebanormaalne verevalumite tekkimine või veritsemine ja infektsiooni nähud.

Tõsised harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1 000-st):

- Trombootiline trombotsütopeeniline purpur: seisund, millega kaasneb väikseimate veresoonte kahjustus ja millele on iseloomulikud palavik ja nahaalused verevalumid, mis võivad avalduda punaste täppidena, koos või ilma seletamatu äärmusliku väsimuse, segasuse, naha või silmade kollaseks muutumisega (ikterus) ja ägeda neerupuudulikkuse sümptomitega (vähene uriinieritus või uriinipeetus), nägemiskaotus ja krambihood.
- Toksiline epidermaalne nekrolüüs: naha või limaskestade erosioon ja villidega kattumine, naha punetus ja turse naha koorumisega keha suurtel aladel.
- Pimedus.

Tõsised väga harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- Stevensi-Johnsoni sündroom: seletamatu laialt levinud nahavalu, näoturse, tõsine haigestumine villidega nahal, suus, silmades ja suguelunditel, nõgestõbi, keele turse, punane või lilla edasileviv nahalööve, naha koorumine.
- *Torsades de pointes*: südame löögisageduse muutus, millega võivad kaasneda, kuid ei pruugi sellised sümptomid nagu rindkerevalu (stenokardia), minestustunne, peapööritus või iiveldus, südamepekslemine (südamelöökide tundmine) ja hingamisraskus.

Tõsised kõrvaltoimed – esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Oportunistlikud infektsioonid (bakteriaalsed, seen- ja viirusinfektsioonid ja algloomadest tingitud infektsioonid): pikaajaline kõhulahtisus, palavik ja kurguvalu.
- Ravijärgselt on immunosupressiooni tõttu esinenud hea- ja pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas pahaloomulisi nahavähke ja harvaesinevat nahavähi vormi, millega võivad kaasneda nahakahjustused, mida nimetatakse Kaposi sarkoomiks. Sümptomiteks on nahamuutused, nagu tekkinud või muutunud värvimuutus, kahjustused või mügarad.
- Esinenud on isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (väga raskekujuline vere punaliblede arvu vähenemine), hemolüütilise aneemia (vere punaliblede vähenemine nende ebanormaalse lagunemise tõttu koos väsimusega) ja febrilise neutropeeniga (infektsioonidega võitlevate üht tüüpi vere valgeliblede vähenemine koos palavikuga) juhtumeid. Nende kõrvaltoimete täpne esinemissagedus ei ole teada. Teil ei pruugi sümptomeid olla või olenevalt teie seisundi raskusest võib tekkida: väsimus, apaatia, ebanormaalne nahakahvatus, õhupuudus, pearinglus, peavalu, valu rinnus ning käe- ja jalalabade külmatunne.
- Agranulotsütoosi juhtumid (vere valgeliblede raskekujuline vähenemine koos suuhaavandite, palaviku ja infektsiooni(de)ga. Teil ei pruugi sümptomeid olla või teil võib äkki tekkida palavik, vappekülm ja kurguvalu.
- Allergilised ja anafülaktilised reaktsioonid järgmiste sümptomitega: äkki tekkiv sügelev lööve (nõgestõbi), käte, jalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõri turse (mis võib tekitada neelamis- või hingamisraskusi) ja minestustunne.
- Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES): peavalu, segasus, meeleolu muutused, krambid ja nägemishäired. Need võivad olla mõnedel takroliimusega ravitud patsientidel esinenud häire, pöörduva posterioorse entsefalopaatia sündroomi (PRES) nähud.
- Nägemisnärvi neuropaatia (nägemisnärvi häire): probleemid nägemisega, nagu nägemise ähmastumine, värvide nägemise muutus, nägemisteravuse muutus või nägemisvälja piiratus.

Allpool loetletud kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast Modigraf'i saamist ja võivad olla tõsised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- Veresuhkru taseme tõus, suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse suurenemine.
- Unehäired.
- Värisemine, peavalu.
- Vererõhu tõus.
- Maksafunktsiooni testide kõrvalekalded.
- Kõhulahtisus, iiveldus.
- Neeruprobleemid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest):

- Vererakkude arvu vähenemine (trombotsüüdid, vere puna- või valgeliblede arvu suurenemine, vere punaliblede arvu muutused (vereanalüüside põhjal).
- Vere magneesiumi-, fosfaadi-, kaaliumi-, kaltsiumi- või naatriumisisalduse vähenemine, vedeliku ülekoormus, kusiha või lipiidide sisalduse suurenemine veres, söögiisu vähenemine, vere suurenenud happesus, muud veresoolade muutused (on täheldatud vereproovides).
- Ärevusnähud, segasus ja desorientatsioon, depressioon, meeleolu muutused, hirmunenäod, hallutsinatsioonid, psüühikahäired.
- Krambid, teadvuse häired, käte ja jalgade tuimus ja surisemistunne (mõnikord valulik), pearinglus, kirjaoskuse vähenemine, närvisüsteemi häired.
- Suurenenud valgustundlikkus, silma kahjustused.
- Kohin kõrvus.
- Südame pärgarterite ahenemine, kiirem südametegevus.
- Verejooks, veresoonte osaline või täielik sulgus, vererõhu langus.
- Hingeldus, kopsukoe muutused, vedeliku kogunemine ümber kopsu, neelupõletik, köha, gripilaadsed sümptomid.
- Põletikud või haavandid, mis põhjustavad kõhuvalu või kõhulahtisust, seedetrakti verejooks, suuõõne põletikud või haavandid, vedeliku kogunemine kõhuõõnes, oksendamine, kõhuvalu, seedehäire, kõhukinnisus, puhitus, kõhu suurenemine, vedel iste, maohäired.
- Sapijuha haigused, nahakollasus maksaprobleemide tõttu, maksakoe kahjustus ja maksapõletik.
- Sügelus, lööve, juuste väljalangemine, akne, suurenenud higistamine.
- Liigesevalu, jäsemete valu, selja- ja jalgade valu, lihasspasmid.
- Neerutalitluse langus, uriinierituse vähenemine, urineerimishäired või valulik urineerimine.
- Üldine nõrkus, palavik, tursed (vedeliku kogunemine), valu ja ebamugavustunne, vere alkaalse fosfataasi (ensüüm) sisalduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, temperatuuritaju häired.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel sajast):

- Verehüübimise muutused, kõikide vererakkude arvu langus (on nähtud vereproovides).
- Veetustumine.
- Vere valgusisalduse või veresuhkru taseme langus, vere fosfaadisisalduse suurenemine.
- Kooma, ajuverevalum, insult, halvatus, ajukahjustus, kõnehäired, mälu probleemid.
- Läätseläbipaistmatus.
- Kuulmislangu.
- Südame rütmihäired, südameseiskus, südame vähenenud jõudlus, südamelihase nõrkus, südamelihase suurenemine, südamepekslemine, kõrvalekalded EKG-s, südame löögisageduse ja pulsi muutused.
- Verehüübe jäseme veenis, šokk.
- Hingamisraskus, hingamisteede häired, astma.
- Soolesulgus, amülaasi (ensüüm) sisalduse suurenemine veres, maosisu tagasivool söögitorru, mao aeglustunud tühjenemine.
- Nahapõletik, põletustunne päikesevalgusega kokkupuutel.
- Liigesevahjustused.
- Suutmatus urineerida, valulik menstruatsioon ja ebanormaalne menstruaalne vereeritus.

- Hulgiorganpuudulikkus, gripilaadne haigus, suurenenud kuuma- ja külmatundlikkus, survetunne rindkeres, närviline või ebatavaline enesetunne, ensüümi laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres, kaalulangus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel tuhandest):

- Verehüüvetest tingitud väikesed nahaverevalumid.
- Suurenenud lihasjäikus.
- Kurtus.
- Vedeliku kogunemine ümber südame.
- Äge õhupuudus.
- Kõhunäärmetüsiti moodustumine.
- Maksa verevarustuse häired.
- Suurenenud karvakasv.
- Janu, kukkumine, rindkere pingsus, vähenenud liikuvus, haavand.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel kümnest tuhandest):

- Lihasnõrkus.
- Ehhokardiogrammis muutused.
- Maksapuudulikkus.
- Valulik urineerimine koos vere leiuga uriinis.
- Rasvkoe osakaalu suurenemine.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel võivad tekkida samad kõrvaltoimed, mis täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu om arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise **teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas**, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Modigraf'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast kirjet EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Suspensioon tuleb sisse võtta kohe pärast valmissegamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Modigraf sisaldab

- Toimeaine on takroliimus.
Üks Modigraf'i 0,2 mg suukaudse suspensiooni graanulite kotike sisaldab 0,2 mg takroliimust (monohüdraadina).
Üks Modigraf'i 1 mg suukaudse suspensiooni graanulite kotike sisaldab 1 mg takroliimust (monohüdraadina).
- Abiained on: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos (E464) ja kroskarmelloosnaatrium (E468).

Kuidas Modigraf välja näeb ja pakendi sisu

Modigraf'i suukaudse suspensiooni valged graanulid asuvad kotikeses.
Pakendis on 50 kotikest.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
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

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

Hrvatska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

France

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

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

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

România

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu/>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet takroliimuse (süsteemsed ravimvormid) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse Kaposi sarkoomi juhtude esinemise kohta kliiniliste uuringute andmetest, kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid, sealhulgas lähedase ajalise seosega juhtusid ja mitut surmaga lõppenud juhtu ning pidades silmas tõenäolist tekkemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee süsteemse takroliimuse põhjuslikku seost Kaposi sarkoomiga vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et süsteemset takroliimust sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Takroliimuse (süsteemsed ravimvormid) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et takroliimust (süsteemsed ravimvormid) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.