

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Modigraf 0,2 mg mixtúrukyrni, dreifa
Modigraf 1 mg mixtúrukyrni, dreifa

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Modigraf 0,2 mg mixtúrukyrni, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 0,2 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver skammtapoki inniheldur 94,7 mg laktósa (sem einhýdrat).

Modigraf 1 mg mixtúrukyrni, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver skammtapoki inniheldur 473 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa.

Hvítt kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi gegn líffærahöfnun við ósamgena ígræðslu hjá nýrna-, lifrar-, og hjartaþegum, börnum og fullorðnum.

Meðferð gegn höfnun eftir ósamgena ígræðslu hjá fullorðnum og börnum sem ekki svara meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknað með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og meðferð líffæraþega skulu ávísa þessu lyfi og gera breytingar á ónæmisbælandi meðferð. Modigraf er mixtúrukyrni með takrólímus til inntöku tvisvar sinnum á sólarhring. Meðferð með Modigraf krefst nákvæms eftirlits af hálfu starfsfólks með viðeigandi þekkingu og búnað.

Skammtar

Ráðlagðir upphafsskammtar, sem tilteknir eru hér fyrir neðan, eru eingöngu ætlaðir til leiðbeiningar. Modigraf er venjulega gefið samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum fljótlega eftir aðgerð (initial post-operative period). Skammtur getur verið mismunandi eftir því hvaða meðferðaráætlun er valin til ónæmisbælingar. Skammta Modigraf skal aðallega byggja á klínisku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, með aðstoð blóðþéttnimælinga (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lyfjameðferð“). Ef klínísk einkenni höfnunar eru greinileg ætti að íhuga breytingu á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Mælt er með nákvæmu og tíðu eftirliti með lágþéttni takrólímus á fyrstu tveimur vikum eftir ígræðslu til að tryggja nægilega útsetningu fyrir virka efniinu strax eftir ígræðslu (immediate post-transplant period). Þar sem takrólímus er efni með litla úthreinsun getur skammtaaðlögun Modigraf tekið nokkra daga áður en jafnvægi er náð (sjá hér fyrir neðan „Eftirlit með lækni meðferð“ og kafla 5.2).

Ekki á að skipta Modigraf út fyrir hörð forðahylki (Advagraf), þar sem ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægan mun á aðgengi þessara tveggja lyfjaforma. Að skipta úr skjótvirku- eða forðalyfjaformi takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits er almennt séð hættulegt. Það getur leitt til höfnunar ígrædds líffæris eða aukinnar tíðni óæskilegra áhrifa, þ.m.t. of mikillar eða of lítillar ónæmisbælingar, vegna klínískt mikilvægs munar á altækri útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus af viðeigandi meðferðarskammti, ekki skal breyta lyfjaformi eða meðferð nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Eftir að skipt hefur verið af hvaða öðru lyfjaformi sem er, verður að fylgjast náið með lyfjameðferðinni og aðlaga skammta til þess að tryggja að altækri útsetningu fyrir takrólímus sé viðhaldið.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun nýra

Fullorðnir

Meðferð með Modigraf til inntöku skal hefja með 0,20 - 0,30 mg/kg/sólarhring sem gefið er í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi). Hefja skal lyfjagjöf innan 24 klst. eftir að aðgerð lýkur. Ef ekki er hægt að gefa lyfið til inntöku vegna klínísks ástands sjúklingsins, skal hefja gjöf í bláæð með 0,05-0,10 mg/kg/sólarhring (með Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með samfelldu sólarhringsinnrennsli.

Börn

Upphafsskammtur er 0,30 mg/kg/sólarhring til inntöku sem gefinn er í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi). Ef ekki er hægt að gefa lyfið til inntöku vegna klínísks ástands sjúklingsins, skal hefja gjöf í bláæð með 0,075-0,100 mg/kg/sólarhring (með Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með samfelldu sólarhringsinnrennsli.

Skammtaaðlögun hjá fullorðnum og börnum eftir líffæraígræðslu (post-transplant period)

Skammtar takrólímus eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu. Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita takrólímus-grundvallaðri tveggja lyfja meðferð. Batnandi ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun lifrar

Fullorðnir

Meðferð með Modigraf til inntöku skal hefja með 0,10 - 0,20 mg/kg/sólarhring sem gefið er í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi). Hefja skal lyfjagjöf um það bil 12 klst. eftir að aðgerð lýkur. Ef ekki er hægt að gefa lyfið til inntöku vegna klínísks ástands sjúklingsins, skal hefja gjöf í bláæð með 0,01-0,05 mg/kg/sólarhring (með Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með samfelldu sólarhringsinnrennsli.

Börn

Upphafsskammtur er 0,30 mg/kg/sólarhring til inntöku sem gefinn er í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi). Ef ekki er hægt að gefa lyfið til inntöku vegna klínísks ástands sjúklingsins, skal hefja gjöf í bláæð með 0,05 mg/kg/sólarhring (með Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með samfelldu sólarhringsinnrennsli.

Skammtaaðlögun hjá fullorðnum og börnum eftir líffæraígræðslu (post-transplant period)

Skammtar takrólímus eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu. Í sumum tilvikum er hægt að hætta samhliða ónæmisbælandi meðferð og beita meðferð með takrólímus einu sér. Batnandi ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Fyrirbyggjandi gegn höfnun hjarta

Fullorðnir

Modigraf má nota eftir innleiðslu með mótefni (en þá hefst takrólímus meðferð síðar) eða að öðrum kosti hjá sjúklingum sem eru klínískt í stöðugu ástandi án innleiðslu með mótefni. Eftir innleiðslu með mótefni, skal hefja Modigraf meðferð til inntöku með 0,075 mg/kg/sólarhring gefnum í tveimur skömmtum (t.d. að morgni og að kvöldi). Hefja skal meðferðina innan 5 daga eftir

að aðgerð lýkur, um leið og klínískt ástand sjúklingsins er komið í jafnvægi. Ef ekki er hægt að gefa lyfið til inntöku vegna klíníks ástands sjúklingsins, skal hefja gjöf í bláæð með 0,01 til 0,02 mg/kg/sólarhring (með Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með samfelldu sólarhringsinnrennsli.

Birtar hafa verið greinar um aðra aðferð þar sem takrólímus til inntöku var gefið innan 12 klst. eftir ígræðslu. Þessi aðferð var eingöngu notuð fyrir sjúklinga sem ekki voru með truflanir á líffærastarfsemi (t.d. nýrnastarfsemi). Þá var upphafsskammtur 2 til 4 mg á sólarhring af takrólímus til inntöku gefinn í samsettri meðferð með mycophenolatmofetili og barksterum eða í samsettri meðferð með sirolímus og barksterum.

Börn

Takrólímus hefur verið notað með eða án innleiðslu með mótefni við hjartaígræðslu hjá börnum. Þegar takrólímus meðferð er hafin með gjöf í bláæð, hjá sjúklingum sem ekki fá innleiðslu með mótefni, er ráðlagður upphafsskammtur 0,03 – 0,05 mg/kg/sólarhring (með Prograf 5 mg/ml innrennslisþykkni, lausn) með samfelldu sólarhringsinnrennsli sem beinist að því að ná þéttni takrólímus í heilblóði 15 - 25 nanógrömm/ml. Skipta skal yfir á meðferð til inntöku svo fljótt sem það er klínískt mögulegt. Fyrsti skammturinn til inntöku á að vera 0,30 mg/kg/sólarhring og hann á að gefa 8 til 12 klst. eftir að meðferð í bláæð er hætt.

Ef Modigraf meðferð er hafin með lyfi til inntöku, í kjölfar innleiðslu með mótefni, er ráðlagður upphafsskammtur 0,10 - 0,30 mg/kg/sólarhring sem gefinn er í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi).

Skammtaaðlögun hjá fullorðnum og börnum eftir líffæraígræðslu (post-transplant period)

Skammtar takrólímus eru yfirleitt minnkaðir eftir líffæraígræðslu. Batnandi ástand sjúklings eftir ígræðslu getur breytt lyfjahvörfum takrólímus og gert frekari skammtaaðlögun nauðsynlega.

Skipting á milli takrólímus lyfjaforma Modigraf og Prograf

Hjá heilbrigðum einstaklingum var altæk útsetning fyrir takrólímus (AUC) með Modigraf um það bil 18% meiri en með Prograf hylkjum, þegar um stakan skammt var að ræða. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar Modigraf mixtúrukynnis eftir að skipt er tímabundið af Prograf eða Advagraf hjá alvarlega veikum sjúklingum.

Hjá sjúklingum sem eru í stöðugu ástandi eftir ósamgena líffæraígræðslu og hafa verið á Modigraf mixtúrukynni, en þurfa að skipta yfir á Prograf hylki, skal byggja skiptin á 1:1 mg:mg heildarskömmtum á sólarhring. Ef ekki er mögulegt að nota jafna skammta skal aðlaga heildarskammtinn af Prograf á sólarhring að næsta mögulega skammti og gefa stærri skammtinn að morgni og minni skammtinn að kvöldi.

Það sama gildir þegar sjúklingar skipta úr notkun Prograf hylkja yfir á Modigraf mixtúrukynni, en þá er ákjósanlegast að sólarhringsskammturinn af Modigraf sé jafnstór sólarhringsskammtinum af Prograf. Ef ekki er mögulegt að nota jafna skammta við skipti skal aðlaga heildarskammtinn af Modigraf á sólarhring að næsta mögulega sólarhringsskammti með 0,2 mg og 1 mg skammtapokum. Gefa skal sólarhringsskammtinn af Modigraf mixtúrukynni í 2 jöfnum skömmtum. Ef jafnir skammtar eru ekki mögulegir skal gefa stærri skammtinn að morgni og minni skammtinn að kvöldi. Ekki má nota innihald Modigraf skammtapoka einungis að hluta til.

Dæmi: Heildarskammtur Prograf hylkja á sólarhring sem gefinn er sem 1 mg að morgni og 0,5 mg að kvöldi. Þá skal gefa heildarskammt Modigraf á sólarhring 1,4 mg, sem skipt er þannig að gefin eru 0,8 mg að morgni og 0,6 mg að kvöldi.

Mæla skal lágbéttni takrólímus áður en skipt er um lyf og innan 1 viku eftir skiptin. Aðlaga skal skammt til þess að tryggja að altæk útsetning fyrir lyfinu haldist sambærileg.

Skipti úr ciklósporíni í takrólímus

Gæta skal varúðar þegar sjúklingar eru látnir skipta úr meðferð er byggir á ciklósporíni í meðferð er byggir á takrólímus (sjá kafla 4.4 og 4.5). Ekki er mælt með samsettri lyfjagjöf ciklósporíns og takrólímus. Hefja skal meðferð með takrólímus að undangengnu mati á þéttni ciklósporíns í blóði og

klínísku ástandi sjúklings. Fresta skal lyfjagjöf ef um er að ræða hækkaðan þéttni ciklósporíns í blóði. Almennt hefur meðferð með takrólímus verið hafin 12 - 24 klst. eftir að meðferð með ciklósporíni er hætt. Fylgjast skal áfram með þéttni ciklósporíns í blóði eftir skiptin, þar sem úthreinsun ciklósporíns gæti orðið fyrir áhrifum.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris

Stækkun takrólímus skammta, stuðningsmeðferð með barksterum og stuttum meðferðarlotum með ein-/fjöklónamótefnum hefur verið beitt við meðferð höfnunareinkenna. Komi fram merki um eiturveikun, t.d. miklar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), getur þurft að minnka skammta Modigraf.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir nýrna- eða lifrarígræðslu - fullorðnir og börn

Við skipti úr öðru ónæmisbælandi lyfi yfir í Modigraf, sem tekið er tvisvar á sólarhring, skal hefja meðferð með ráðlögðum upphafsskammti til grundvallarónæmisbælingar.

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir hjartaígræðslumeðferð – fullorðnir og börn

Hjá fullorðnum sjúklingum sem skipta yfir í Modigraf skal gefa 0,15 mg/kg/sólarhring upphafsskammt til inntöku, sem gefinn er í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi).

Þegar skipt er yfir í takrólímus hjá börnum skal gefa upphafsskammt 0,20 – 0,30 mg/kg/sólarhring í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi).

Meðferð við höfnun ósamgena líffæris eftir aðrar ósamgena líffæraígræðslur

Skammtaráðleggingar fyrir lungna-, bris- og garnaígræðslur eru byggðar á takmörkuðum upplýsingum úr framsýnum klínískum rannsóknum á Prograf lyfjaforminu. Prograf hefur verið notað hjá sjúklingum eftir lungnaígræðslu í 0,10 - 0,15 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku, hjá sjúklingum eftir brisígræðslu í 0,2 mg/kg/sólarhring upphafsskammti og eftir garnaígræðslu í 0,3 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku.

Eftirlit með lyfjameðferð

Skömmun skal fyrst og fremst byggð á klínísku mati á höfnun og þolanleika hjá hverjum sjúklingi fyrir sig með aðstoð mælinga á lágbéttni takrólímus í heilblóði.

Sem leiðbeining til ákvörðunar á ákjósanlegri skömmun eru nokkur ónæmispróf fánleg til að ákvarða þéttni takrólímus í heilblóði. Gæta skal varúðar við samanburð á þéttigildum úr birtum greinum og einstökum klínískum mæligildum og nýta þekkingu á þeim mæliaðferðum sem notaðar eru. Við klíníska meðferð er nú sem stendur fylgst með þéttni í heilblóði með ónæmismælingum.

Samband milli lágbéttni (C_{12}) takrólímus og altæktrar (systemic) útsetningar (AUC_{0-12}) er svipað milli þessara 2 lyfjaforma, Modigraf mixtúrukynnis og Prograf hylkja.

Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í blóði á tímabilinu eftir ígræðsluna. Ákvarða skal lágbéttni takrólímus um það bil 12 klst. eftir inntöku Modigraf mixtúrukynnis, rétt fyrir næsta skammt. Ráðlagt er að gera tíðar mælingar á lágbéttni á fyrstu 2 vikunum eftir ígræðslu og síðan með reglulegu millibili meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Fylgjast á með lágbéttni að minnsta kosti tvisvar í viku, fyrst eftir ígræðsluna og síðan reglulega meðan á viðhaldsmeðferð stendur. Einnig skal fylgjast náið með lágstyrk takrólímus í blóði ef fram koma klínísk einkenni eiturvekana eða bráðrar höfnunar eftir skipti úr Modigraf mixtúrukynni yfir í Prograf hylki, breytingar á skömmum, breytingar á ónæmisbælandi meðferð eða samhliða gjöf lyfja sem geta breytt þéttni takrólímus í heilblóði (sjá kafla 4.5). Tíðni blóðþéttnimælinga skal byggja á klínískri þörf. Þar sem takrólímus er efni með hæga úthreinsun geta liðið nokkrir dagar áður en því jafnvægi sem stefnt er að í meðferð með Modigraf er náð (sjá kafla 5.2).

Gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að árangur geti náðst við meðferð meirihluta sjúklinga ef lágbéttni takrólímus í blóði er haldið undir 20 nanógrömm/ml. Nauðsynlegt er að hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins við mat á þéttni í heilblóði. Í klínískri meðferð hefur lágbéttni í heilblóði almennt verið á bilinu 5 - 20 nanógrömm/ml hjá lifrarþegum og 10 - 20 nanógrömm/ml hjá nýrna- og hjartaþegum stuttu eftir aðgerð. Meðan á eftirfarandi viðhaldsmeðferð stendur hefur þéttni í blóði almennt verið á bilinu 5 - 15 nanógrömm/ml hjá lifrar-, nýrna- og hjartaþegum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi til að halda lágbéttni í blóði innan ráðlagðra viðmiðunarmarka.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem lyfjahvörf takrólímus eru ekki háð nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2) er skammtaaðlögun óþörf. Þó er nákvæmt eftirlit með nýrnastarfsemi ráðlagt (þ.m.t. reglulegar mælingar á þéttni kreatínins í sermi, útreikningar á kreatínín úthreinsun og eftirlit með þvagútskilnaði) vegna þess að takrólímus getur haft eiturverkun á nýru.

Kynstofn

Samaniðrið við menn af hvítum kynstofni geta menn af svörtum kynstofni þurft stærri skammta af takrólímus til að ná svipaðri lágbéttni.

Kyn

Engar vísbendingar eru um að karlar og konur þurfi mismunandi skammta til að ná svipaðri lágbéttni.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir nú sem stendur sem benda til að breyta þurfi skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Almennt þurfa börn skammta sem eru 1½ - 2 falt stærri en skammtar fyrir fullorðna til þess að ná sambærilegri blóðþéttni.

Aðferð við lyfjagjöf

Takrólímus meðferð er almennt hafin með inntöku. Ef nauðsynlegt er má hefja gjöf takrólímus með því að gefa Modigraf mixtúrukyrni, dreifu í vatni, um magaslöngu gegnum nef.

Ráðlagt er að gefa sólarhringsskammtinn af Modigraf til inntöku í tvennu lagi (t.d. að morgni og að kvöldi).

Modigraf mixtúrukyrni á almennt gefa á fastandi maga eða að minnsta kosti 1 klst. fyrir eða 2 til 3 klst. eftir máltíð til að ná hámarksfrásogi (sjá kafla 5.2).

Sá skammtur sem þörf er á er reiknaður út frá þyngd sjúklingsins og notaðir eru eins fáir skammtapokar og mögulegt er. Nota skal 2 ml af vatni (við stofuhita) fyrir hvert 1 mg af takrólímus til þess að mynda dreifu (að hámarki 50 ml, en það fer eftir líkamsþyngd) í bolla. Ekki skal nota ílát sem innihalda pólývínýlklóríð (PVC) (sjá kafla 6.2). Mixtúrukyrninu er bætt út í vatnið og það hrært saman við. Ekki er mælt með að nota neinn vökva eða áhöld til að tæma skammtapokann. Draga má dreifuna upp með sprautu eða sjúklingurinn drekkur hana beint. Að þessu loknu er bollinn skolaður einu sinni með sama magni af vatni og sjúklingurinn drekkur síðan skolvatnið. Gefa skal dreifuna strax og hún hefur verið útbúin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Ofnæmi fyrir öðrum makrólíðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Engar upplýsingar um öryggi liggja fyrir um notkun Modigraf mixtúrukyrnis eftir tímabundin skipti yfir á Prograf eða Advagraf hjá alvarlega veikum sjúklingum.

Ekki á að skipta Modigraf út fyrir Advagraf þar sem ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægan mun á aðgengi þessara tveggja lyfjaforma. Greint hefur verið frá mistökum við lyfjagjöf þar á meðal að skipt hafi verið yfir í skjótvirkt form eða forðalyfjaform takrólímus af gáleysi, óviljandi eða án eftirlits. Þetta

hefur leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnunar ígrædds líffæris eða annarra aukaverkana sem geta verið afleiðing af of lítilli eða of mikilli útsetningu fyrir takrólímus. Sjúklingar skulu vera á einu lyfjaformi takrólímus á viðeigandi daglegum meðferðarskammti, ekki skal breyta um lyfjaform eða meðferðaráætlun nema undir nánu eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Fyrst eftir ígræðsluna skal fylgjast reglulega með eftirtöldum breytum: blóðþrýstingi, hjartalínuriti, ástandi tauga og sjónar, fastandi blóðsykri, söltum (einkum kalíum), prófum á starfsemi lifrar og nýrna, breytum í blóði, storkugildum og plasma prótein gildum. Ef klínískt marktækar breytingar koma fram skal íhuga breytingar á áætlun ónæmisbælandi meðferðar.

Lyf sem geta mögulega milliverkað

Aðeins skal gefa CYP3A4 hemla/-virkja samhliða takrólímusi að höfðu samráði við sérfræðing í líffæraígræðslum vegna hugsanlegra milliverkana við lyf sem leiða til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. höfnun eða eiturvekun (sjá kafla 4.5).

CYP3A4 hemlar

Samhliða notkun CYP3A4 hemla getur hækkað gildi takrólímus í blóði, sem gæti leitt til alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. eiturvekanir á nýru, eiturvekanir á taugar og lenging QT-bils. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. rítónavír, cóbisistat, ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól, telítromýsín, klarítromýsín eða jósamýsín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði, og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti, þ.m.t. QT-bili og klínísku ástandi sjúklingsins. Skammta þarf að aðlaga einstaklingsbundið. Hugsanlega þarf að minnka skammta strax í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 hemlum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sé undir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

CYP3A4 virkjar

Samhliða notkun með CYP3A4 virkjum getur lækkað gildi takrólímus í blóði og hugsanlega aukið hættuna á höfnun ígræðis. Ráðlagt er að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín) og takrólímus. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal fylgjast ört með þéttni takrólímus í blóði og hefja eftirlit á fyrstu dögum samhliða notkunar, undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, til að aðlaga takrólímusskammt ef við á, til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímusi. Einnig skal fylgjast náið með virkni ígræðis (sjá kafla 4.5).

Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með CYP3A4 virkjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og orðið til þess að þéttni takrólímus í blóði sem sé yfir lækningalegum mörkum, sem krefst þar af leiðandi nákvæms eftirlits undir stjórn sérfræðings í líffæraígræðslum.

P-glykóprótein

Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem hamla P-glykópróteini vegna þess að aukning getur orðið á gildum takrólímus. Fylgjast skal náið með takrólímus í heilblóði og klínísku ástandi sjúklingsins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta takrólímus (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf

Varast skal notkun náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort, *Hypericum perforatum*) og annarra náttúrulyfja samhliða notkun Modigraf, vegna hættu á milliverkunum sem leiða annaðhvort til þess að blóðþéttni takrólímus lækkar og klínísk áhrif takrólímus minnka eða blóðþéttni takrólímus hækkar og hætta verður á eiturvekunum af völdum takrólímus (sjá kafla 4.5).

Aðrar milliverkanir

Varast skal samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa notað ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal inntöku stórra skammta kalíums eða kalíumsparandi þvagræsilyfja (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun takrólímus og ákveðinna lyfja sem vitað er að hafa eituráhrif á taugar getur aukið hættuna á þessum áhrifum (sjá kafla 4.5).

Bólusetningar

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Eiturverkanir á nýru

Takrólímus getur leitt til skertrar nýrnastarfsemi hjá sjúklingum eftir ígræðslu. Bráð nýrnaskerðing án virks inngríps getur ágerst og orðið að langvinnri nýrnaskerðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem minnka gæti þurft skammta takrólímus. Hættan á eiturverkunum á nýru kann að aukast þegar takrólímus er gefið samhliða lyfjum sem tengjast eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.5). Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast náið með lággildum takrólímus í blóði og nýrnastarfsemi og íhuga að minnka skammta ef eiturverkanir verða á nýru.

Sjúkdómar í meltingarvegi

Greint hefur verið frá rofi í meltingarvegi hjá sjúklingum á meðferð með takrólímus. Þar sem rof í meltingarvegi er læknisfræðilega þýðingarmikil aukaverkun sem getur orðið lífshættuleg eða leitt til alvarlegs ástands, skal tafarlaust íhuga viðeigandi meðferð þegar grunur um einkenni slíks vaknar.

Þar sem blóðgildi takrólímus geta breyst marktækt við niðurgang er mælt með viðbótarmælingum á þéttni takrólímus á meðan sjúklingur er með niðurgang.

Hjartasjúkdómar

Þykkun slegils (ventricular hypertrophy) eða þykkun í sleglaskilum (septum hypertrophy), sem tilkynnt var um sem hjartavöðvakvilla, hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram. Flest tilvik hafa gengið til baka og komið fram þegar lágbéttni takrólímus í blóði var langt yfir ráðlögðum hámarksgildum. Aðrir þættir sem reyndust auka hættu á þessu klíniska ástandi voru fyrirlieggjandi hjartasjúkdómur, notkun barkstera, háþrýstingur, skert nýrna- eða lifrarástarfsemi, sýkingar, vökvauppsöfnun og bjúgur. Því skal fylgjast með sjúklingum sem eru í mikilli hættu, sérstaklega ungum börnum og þeim sem fá verulega ónæmisbælandi meðferð, með rannsóknaraðferðum s.s. hjartaómskoðun eða hjartalínuriti fyrir og eftir ígræðslu (t.d. fyrst eftir 3 mánuði og síðan 9 - 12 mánuði). Ef eitthvað óeðlilegt kemur fram, skal íhuga minnkun skammta af Modigraf eða skipti yfir í meðferð með öðru ónæmisbælandi lyfi. Takrólímus getur lengt QT- bilið og getur valdið „Torsades de pointes“. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT-lengingu, þ.m.t. sjúklingum með sögu eða fjölskyldusögu um QT-lengingu, hjartabilun, hægláttartruflanir og óeðlileg gildi blóðsalta. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem greindir eru með eða grunur er um að séu með meðfætt eða áunnið heilkenni langs QT-bils eða sjúklingum sem eru á lyfjum sem vitað er að valda lengingu QT-bils, ójafnvægi á blóðsöltum eða auka útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.5).

Eitilfrumufjölgun og illkynja sjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um kvilla með eitilfrumnafjölgun sem tengist Epstein-Barr-veiru (EBV) og aðra illkynja sjúkdóma, þ.m.t. húðkrabbamein og Kaposi-sarkmei, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus (sjá kafla 4.8).

Samsetningar með ónæmisbælandi lyfjum svo sem and-eitilfrumu mótefnum (antilymphocytic antibodies) (t.d. basiliximab, daclizumab), sem gefin eru samhliða, auka hættu á kvillum vegna EBV-tengdrar eitilfrumnafjölgunar. Tilkynnt hefur verið um að EBV-veiruhjúpsmótefnavakaneikvæðir (VCA-negative) sjúklingar séu í aukinni hættu á að fá kvilla vegna eitilfrumnafjölgunar. Því skal ganga úr skugga um EBV-VCA í sermi hjá þessum sjúklingahópi áður en meðferð með Modigraf er hafin. Meðan á meðferð stendur er ráðlagt að fylgjast náið með

EBV-PCR. Jákvætt EBV-PCR getur haldist í marga mánuði og það er í sjálfu sér ekki vísbinding um sjúkdóm með fjölgun eitilfrumna eða eitlaæxli.

Tilkynnt hefur verið um Kaposi-sarkmein, þ.m.t. tilvik með ágengum sjúkdómi og tilvik sem leiddu til dauða, hjá sjúklingum sem fengu takrólímus. Í sumum tilvikum hefur Kaposi-sarkmein gengið til baka að einhverju leyti eftir að dregið var úr styrk ónæmisbælandi meðferðar.

Eins og á við um önnur ónæmisbælandi lyf skal útsetning fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi takmörkuð með hlífðarfatnaði og sólarvörn með háum sólvörnuþoli, vegna hugsanlegrar hættu á illkynja húðbreytingum.

Eins og á við um önnur öflug ónæmisbælandi lyf er óvíst um hættu á að lyfið valdi krabbameini.

Sýkingar þar með talið tækifærissýkingar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. Modigraf, eru í aukinni hættu á að fá sýkingar, þ.m.t. tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdyra) svo sem cytómegalóveirusýkingu, BK veirutengdan nýrnasjúkdóm (nephropathy) og JC veirutengda ágenga fjölhreiddra innlyksuheilabólgu (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy). Einnig eru sjúklingar í aukinni hættu á að fá veirusýkingar í lifur (t.d. endurvirkjun lifrabólgu B og C og nýtilkomna sýkingu auk lifrabólgu E, sem getur orðið langvinn). Þessar sýkingar tengjast oft öflugri heildarónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs og jafnvel lífshættulegs ástands þ.m.t. höfnun græðlings sem læknar ættu að hafa í huga við mismunargreiningu hjá ónæmisbældum sjúklingum með versnandi lifrar- eða nýrnastarfsemi og einkenni frá taugakerfi. Forvörn og meðferð skal vera í samræmi við viðeigandi klínískar leiðbeiningar.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með takrólímusi hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni. Ef sjúklingar sem taka takrólímus fá einkenni sem benda til PRES, svo sem höfuðverk, breytingar á andlegu ástandi, flog og sjóntruflanir skal rannsaka þá með myndgreiningu (t.d. segulómun (MRI)). Greinist PRES skal veita fullnægjandi meðhöndlun við háum blóðþrýstingi og flogum og samstundis hætta meðferð með takrólímusi til inntöku. Flestir sjúklingar ná sér að fullu eftir að viðeigandi ráðstafanir hafa verið gerðar.

Augnvandamál

Greint hefur verið frá augnvandamálum sem geta farið vaxandi og leitt til sjónmissis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með takrólímusi. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem verkunin gekk til baka þegar skipt var í annað ónæmisbælandi lyf. Ráðleggja á sjúklingum að greina frá breytingum á sjónskerpu, breytingu á litasjón, þokusýn eða göllum á sjónsviði og í þeim tilvikum á að meta sjúklinginn tafarlaust og vísa til augnlæknis ef við á.

Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni (haemolytic uraemic syndrome, HUS) og blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)

Hafa skal í huga að um segaöræðakvilla (TMA) gæti verið að ræða, þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni (HUS), sem í sumum tilfellum getur leitt til nýrnabilunar eða verið banvænn, hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með takrólímusi samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis.

Samhliðagiðf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírolímus, everolímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun).

Rauðkornskímfrumnafæð (Pure Red Cell Aplasia (PRCA))

Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímusi. Allir sjúklingarnir greindu frá áhættuþáttum fyrir PRCA, eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, undirliggjandi sjúkdómi eða samhliða notkun lyfja sem tengjast PRCA.

Sérstakir sjúklingahópar

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem eru ekki af hvítum kynstofni og sjúklingum í aukinni hættu á ónæmi (t.d. endurtekin ígræðsla, vísbendingar um hvarfgjörn mótefni (panel reactive antibodies, (PRA))).

Skammtaminnkun getur verið nauðsynleg hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Þar sem Modigraf mixtúrukynni inniheldur laktósa skulu sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæft, ekki nota lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir tengdar umbrotum

Takrólímus í blóðrásinni er umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur. Einnig hefur verið sýnt fram á umbrot í meltingarvegi fyrir tilstilli CYP3A4 í þarmavegg. Samhliða notkun lyfja eða náttúrulyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot takrólímus og þannig hækkað eða lækkað þéttni takrólímus í blóði. Á svipaðan hátt getur stöðvun meðferðar með slíkum lyfjum eða náttúrulyfjum haft áhrif á hraða umbrota takrólímus, og þar af leiðandi á þéttni takrólímus í blóði.

Lyfjahvarfarannsóknir benda til þess að hækkuð þéttni takrólímus í blóði þegar það er gefið samhliða CYP3A4 hemlum sé aðallega vegna aukins aðgengis eftir inntöku takrólímus vegna hömlunar á umbrotum í meltingarvegi. Áhrif á lifrarúthreinsun eru minna áberandi.

Eindregið er mælt með því að fylgjast náið með þéttni takrólímus í blóði undir eftirliti sérfræðings í líffæraígræðslum, fylgjast með virkni ígræðis, QT-lengingu (með hjartalínuriti), nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum, þ.m.t. eiturverkunum á taugar, þegar efni sem geta breytt umbroti fyrir tilstilli CYP3A4 eru notuð samhliða og breyta eða gera hlé á meðferð með takrólímus ef við á til að viðhalda svipaðri útsetningu fyrir takrólímus (sjá kafla 4.2 og 4.4). Á svipaðan hátt skal fylgjast náið með sjúklingum þegar takrólímus er notað samhliða fleiri efnum sem hafa áhrif á CYP3A4, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir takrólímusi geta aukist eða minnkað.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus eru talin upp í töflunni hér á eftir. Dæmin um milliverkanir lyfja eru ekki ætluð sem tæmandi listi eða heildaryfirlit og því þarf að fara yfir lyfjaupplýsingar hvers og eins lyfs sem gefið er samhliða takrólímusi til að fá upplýsingar um umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem grípa þarf til í tengslum við samhliða gjöf.

Lyf sem hafa áhrif á takrólímus

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Greipaldin eða greipaldinsafi	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4].	Forðist greipaldin eða greipaldinsafa.
Cíklósporín	Getur aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru.	Forðast skal samhliða notkun cíklósporíns og takrólímus [sjá kafla 4.4].
Lyf sem vitað er að hafa eiturverkanir á nýru eða taugar: amínóglýkósíð, gýrasahemlar, vankómýsín, súlfametoxazól +	Geta aukið eiturverkanir takrólímus á nýru eða taugar.	Forðast skal samhliða notkun takrólímus og lyfja sem vitað er að hafa eiturverkandi áhrif á nýru. Þegar ekki er hægt að

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
trímetóprím, bólgueyðandi gigtarlyf, ganciklovír, acýklóvír, amfóterísín B, íbúprófen, cídófovír, foskarnet		komast hjá samhliða notkun skal fylgjast með nýrnastarfsemi og öðrum aukaverkunum og aðlaga skammt takrólímus ef þörf krefur.
Öflugir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. ketókónazól, ítrakónazól, pósakónazól, vorikónazól), makrólíðasýklalyf (t.d. telítromýsín, tróleandómýsín, klarítromýsín, jósamýsín), HIV-próteasahemlar (t.d. rítónavír, nelfínávír, sakvínávír), HCV-próteasahemlar (t.d. telaprevír, boceprevír, og samsetning ombitasvírs og parítaprevírs með rítónavíri, í notkun með eða án dasabúvírs), nefazódón, lyfjahvarfaörvinn cóbísístát og kínasahemlarnir ídelalísíb, cerítíníb. Einnig hafa miklar milliverkanir sést með makrólíðasýklalyfinu erýtrómýsín.	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturvekanir á nýru, eiturvekanir á taugar, lenging QT-bils) sem krefst nákvæms eftirlits [<i>sjá kafla 4.4</i>]. Hraðar og skarpar hækkanir geta orðið á gildum takrólímus, jafnvel strax innan 1–3 daga eftir samhliða gjöf og þrátt fyrir tafarlausa minnkun á skammti takrólímus. Á heildina litið getur útsetning fyrir takrólímusi aukist > 5 falt. Þegar samsetningar með rítónavíri eru gefnar samhliða getur útsetning fyrir takrólímus aukist > 50 falt. Hugsanlega þarf að minnka takrólímusskammta hjá næstum öllum sjúklingum og einnig kann að vera nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á notkun takrólímus. Áhrifin á þéttni takrólímus í blóði geta varað í nokkra daga eftir að samhliða gjöf lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða með öflugum CYP3A4 -hemli skal íhuga að sleppa skammtinum af takrólímus daginn sem meðferð er hafin með öflugum CYP3A4 hemli. Hefjið aftur meðferð með takrólímus næsta dag með minni skammti sem byggist á þéttni takrólímus í blóði. Breytingar á skömmtum takrólímus og/eða tíðni skammta skulu vera einstaklingsmiðaðar og aðlagðar eins og þörf er á eftir lágbéttni takrólímus, sem skal meta í upphafi meðferðar og fylgjast með reglulega á meðan meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 hemli lýkur. Þegar meðferð er lokið skulu skammtar og skammtatíðni takrólímus taka mið af blóðþéttni takrólímus. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, hjartalínuriti m.t.t lengingu QT-bils og öðrum aukaverkunum.
Meðalöflugir eða vægir CYP3A4 hemlar: sveppalyf (t.d. flúkónazól, ísavúkónazól, klótrímazól, míkónazól) makrólíðasýklalyf (t.d. azitrómýcín), kalsíumgangalokar (t.d. nífedípín, níkardípín, díltíazem, verapamíl), amíóðarón, danazól, etínýlestradíól, lansóprazól, ómeprazól, HCV-andveirulyfin elbasvír/grazóprevír og glecaprevír/píbrentasvír, CMV-andveirulyfið letermóvír, og týrósínkínasahemlarnir nílótíníb, crizotíníb, imatiníb og (kínversk) náttúrulyf sem innihalda útdrátt úr <i>Schisandra sphenanthera</i>	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturvekanir á taugar, lenging QT-bils) [<i>sjá kafla 4.4</i>]. Hröð hækkanir á gildi takrólímus getur komið fyrir.	Fylgist ört með lágbéttni takrólímus í heilblóði, hefjið eftirlit á fyrstu dögum samhliða gjafar. Minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [<i>sjá kafla 4.2</i>]. Fylgist náið með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Eftirtalin lyf hafa reynst vera hugsanlegir hemlar umbrota takrólímus <i>in vitro</i> : brómókríptín, kortisón, dapsón, ergotamín, gestóden, lídókaín, mefenýtóín, mídazólám, nilvadípín, noretisterón, kínidín, tamoxífen	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils) [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Öflugir CYP3A4 virkjar: rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, apalútamíð, enzalútamíð, mítótan, eða Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4]. Hámarksáhrif á þéttni takrólímus í blóði geta náðst 1–2 vikum eftir samhliða gjöf. Áhrifin geta varað í 1–2 vikur eftir að meðferð lýkur.	Ráðlagt er að forðast samhliða notkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun gæti þurft að stækka skammt takrólímus. Breytingar á skammti takrólímus skulu aðlagðar að hverjum og einum einstaklingi og í samræmi við lágsþéttni takrólímus, sem mæla skal í upphafi meðferðar, fylgjast reglulega með þéttinni meðan á meðferðinni stendur (hefjið eftirlit á fyrstu dögum) og endurmeta við lok og eftir að meðferð með CYP3A4 virkja lýkur. Þegar meðferð með CYP3A4 virkja er lokið gæti þurft að aðlaga takrólímusskammta smám saman. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Meðalöflugir CYP3A4 virkjar: metamísól, fenóbarbital, ísóníazíð, rífabútín, efavírenz, etravírín, nevírapín; veikir CYP3A4 virkjar: flúcloxacillín	Geta lækkað lágsþéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Caspófúngín	Getur lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis. Orsök milliverkunar er óþekkt.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Kannabídíól (P-gp hemill)	Greint hefur verið frá aukningu á gildum takrólímus í blóði samhliða notkun takrólímus og kannabídíóls. Þetta gæti verið vegna hömlunar á P-glýkópróteini í þörmum sem leiðir til aukins aðgengis takrólímus.	Gæta skal varúðar við samhliða gjöf takrólímus og kannabídíóls og fylgjast náð með aukaverkunum. Fylgjast skal með lágbéttni takrólímus í heilblóði og breyta skammti takrólímus ef þörf er á [sjá kafla 4.2 og 4.4].
Lyf sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma t.d.: bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), segavarnarlyf til inntöku og sykursýkislyf til inntöku	Takrólímus er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Hafa skal í huga möguleikann á milliverkunum við önnur virk efni sem vitað er að hafa mikla sækni í prótein í plasma.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagðið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2].
Hreyfiörvandi lyf: metóklópramíð, címetidín og	Geta aukið lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og minnkið skammt

Flokkur eða heiti lyfs/efnis	Milliverkunaráhrif lyfs	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
magnesíum-ál-hýdroxíð	alvarlegum aukaverkunum (t.d. eiturverkanir á taugar, lenging QT-bils).	takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með nýrnastarfsemi, lengingu QT-bils á hjartalínuriti og öðrum aukaverkunum.
Viðhaldsskammtar af barksterum	Geta lækkað lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið hættu á höfnun ígræðis [sjá kafla 4.4].	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aukið skammt takrólímus ef þörf krefur [sjá kafla 4.2]. Fylgist náð með virkni ígræðis.
Stórir skammtar af prednisólóni eða metýlprednisólóni	Geta haft áhrif á gildi takrólímus í blóði (hækkað þau eða lækkað) þegar þeir eru gefnir sem meðferð við bráðahöfnun.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur.
Meðferð með veirulyfi með beina verkun (DAA)	Getur haft áhrif á lyfjahvörf takrólímus með breytingum á lifrarsstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur, sem tengist úthreinsun lifrabólguveira. Lækkun blóðgilda takrólímus getur komið fyrir. Hins vegar getur CYP3A4-hömlunargeta sumra veirulyfja með beina verkun unnið gegn þessum áhrifum eða leitt til hækkunar á gildum takrólímus í blóði.	Fylgist með lágbéttni takrólímus í heilblóði og aðlagið skammt takrólímus ef þörf krefur til að tryggja áframhaldandi öryggi og verkun.

Samhliðagjöf takrólímus með mTOR hemlum (t.d. sírólímus, everólímus) getur aukið hættuna á segaöræðakvilla (þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni og blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun) (sjá kafla 4.4).

Þar sem meðferð með takrólímus getur tengst blóðkalíumhækkun eða aukið blóðkalíumhækkun sem fyrir er, skal forðast inntöku stórra skammta kalíums og notkun kalíumsparandi þvagræsilyfja (t.d. amílóríðs, tríamterens eða spíróólaktóns) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið samhliða öðrum lyfjum sem auka kalíum í sermi eins og trímétóprím og cotrimoxazól (trímétóprím/súlfametoxazól) þar sem þekkt er að trímétóprím verkar eins og kalíumsparandi þvagræsilyf líkt og amílóríð. Ráðlagt er að fylgjast náð með kalíum í sermi.

Áhrif takrólímus á umbrot annarra lyfja

Takrólímus er þekktur CYP3A4 hemill; lyfjahvörf lyfja sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 geta því orðið fyrir áhrifum við samhliða notkun takrólímus.

Helmingunartími ciklósporíns lengist við samhliða notkun takrólímus. Að auki geta komið fram samlegðar-/aukin eituráhrif á nýru. Af þessum ástæðum er samhliða notkun ciklósporíns og takrólímus ekki ráðlögð og gæta skal varúðar þegar takrólímus er gefið sjúklingum sem áður hafa fengið ciklósporín (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Takrólímus hefur reynst hækka þéttni fenýtóíns í blóði.

Þar sem takrólímus getur dregið úr úthreinsun getnaðarvarnarlyfja er innihalda hormón og leitt til aukinnar útsetningar fyrir hormónum, skal gæta sérstakrar varúðar við val á getnaðarvörn.

Takmörkuð þekking er fyrir hendi um milliverkanir milli takrólímus og statína. Klínískar upplýsingar benda til þess að lyfjahvörf statína séu að mestu óbreytt við notkun samhliða takrólímus.

Í dýratilraunum hefur verið sýnt fram á að takrólímus geti hugsanlega dregið úr úthreinsun og lengt helmingunartíma fentóbarbitals og fenazóns.

Mycofenólsýra. Gæta á varúðar þegar skipt er úr ciklósporíni sem truflar lifrarhringrás mycofenólsýru, í samsettri meðferð, í takrólímus sem er án þessara áhrifa þar sem þetta getur leitt til breytinga á útsetningu fyrir mycofenólsýru. Lyf sem trufla lifrarhringrás mycofenólsýru geta hugsanlega dregið úr plasmabéttni og verkun mycofenólsýru. Fylgjast ætti með verkun mycofenólsýru þegar skipt er úr ciklósporíni í takrólímus og öfugt.

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með takrólímus stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Gögn frá konum sýna að takrólímus fer yfir fylgju. Hætta er á blóðkalíumhækkun hjá nýburanum (t.d. tíðni hjá nýburum 7,2%, þ.e. 8 af 111) sem hefur tilhneigingu til að ganga sjálfkrafa til baka. Íhuga má meðferð með takrólímus hjá þunguðum konum þegar enginn öruggari valkostur er fyrir hendi og þegar áætlaður ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef fóstur hefur orðið fyrir útsetningu er mælt með að fylgst sé með nýburanum vegna hugsanlegra aukaverkana af völdum takrólímus (einkum áhrifum á nýru).

Niðurstöður úr rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis [EUPAS37025]

Í rannsókn á öryggi lyfsins sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis var greining gerð á 2.905 þungunum úr TPRI (Transplant Pregnancy Registry International) þar sem lagt var mat á útkomu hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus (383 þunganir tilkynntar með framskyggnum hætti, þ.m.t. hjá 247 nýrnaþegum og 136 lifrarþegum) og hjá þeim sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Með hliðsjón af takmörkuðum gögnum (289 þunganir tilkynntar með framskyggnum hætti þar sem útsetning var fyrir takrólímus á fyrsta þriðjungi meðgöngu) bentu niðurstöður úr rannsókninni ekki til aukinnar hættu á alvarlegri vansköpun. Hærri tíðni fósturláta kom fram hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus samanborið við önnur ónæmisbælandi lyf. Hjá nýrnaþegum var einnig hærri tíðni meðgöngueitrunar hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus. Á heildina litið voru þó ófullnægjandi gögn fyrir hendi til að hægt væri álykta um áhættu á þessum útkomum. Hjá nýrnaþegum og lifrarþegum sem höfðu fengið takrólímus voru um það bil 45%–55% lifandi fæddra barna fyrirburar og 75%–85% þeirra voru með eðlilega fæðingarþyngd miðað við meðgöngualdur. Niðurstöður voru svipaðar fyrir önnur ónæmisbælandi lyf, þó er ekki hægt að draga einhlítar ályktanir vegna takmarkaðra gagna.

Takrólímus hefur eiturverkanir á fósturvísi og fóstur hjá rottum og kaninum við skammta sem hafa eiturverkanir á móður (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Gögn um menn sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólk. Þar sem ekki er hægt að útiloka skaðleg áhrif á nýbura skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan þær nota takrólímus.

Frjósemi

Neikvæð áhrif takrólímus á frjósemi karldýra, þ.e. færri sæðisfrumur og minni hreyfigeta, sást hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Takrólímus getur valdið truflunum á sjón- og taugakerfi. Þessi áhrif geta aukist ef takrólímus er notað samhliða áfengi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif takrólímus (Modigraf) á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Oft er erfitt að greina aukaverkanamynstur af völdum ónæmisbælandi lyfja, vegna undirliggjandi sjúkdóms og samhliða notkunar margra lyfja.

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið greint frá (koma fyrir hjá > 10% sjúklinga) eru skjálfti, skert nýrnastarfsemi, blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun, sýkingar, háþrýstingur og svefnleysi.

Listi yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Eins og þekkt er, varðandi önnur öflug ónæmisbælandi lyf, er sjúklingum sem fá takrólímus hættara við sýkingum (veiru, bakteríu, sveppa og frumdýra). Sýkingar sem fyrir eru geta versnað. Bæði almennar og staðbundnar sýkingar geta komið fyrir.

Greint hefur verið frá cýtómegalóveirusýkingu, BK veirutengdum nýrnasjúkdómi sem og JC veirutengdri ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þar á meðal Modigraf.

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Hætta á illkynja sjúkdómum er aukin hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi meðferð. Greint hefur verið frá góðkynja og einnig illkynja æxlum, þ.m.t. EBV-tengdum sjúkdómum með eitilfrumnafjölgun, illkynja húðsjúkdómum og Kaposi-sarkmeini í tengslum við meðferð með takrólímus.

Blóð og eitlar

Algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítkornafæð, óeðlilegar niðurstöður greiningar á rauðum blóðkornum, hvítfrumnafjölgun
Sjaldgæfar:	Storkukvilli, blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, óeðlilegar niðurstöður storku- og blæðingarprófa, segaöræðakvilli
Mjög sjaldgæfar:	Segamyndunarblóðflagnafæðarpurpur (thrombotic thrombocytopenic purpura), skortur á próþrombíni í blóði (hypoprothrombinaemia)
Tíðni ekki þekkt:	Rauðkornskímfrumnafæð (PRCA), kyrningahrap, rauðalosblóðleysi, daufkyrningafæð með hita

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð og bráðofnæmislík viðbrögð hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá takrólímus (sjá kafla 4.4.).

Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar:	Ofhæring
------------------	----------

Efnaskipti og næring

Mjög algengar:	Sykursýki, blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun
Algengar:	Efnaskiptablóðsýring, önnur frávik í saltbúskap, blóðnatríumlækkun, ofvökvun (fluid overload), aukning á þvagsýru í blóði, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði, blóðfituhækkun, hækkun þriglýseríða í blóði, blóðfosfatlækkun
Sjaldgæfar:	Ofþornun, blóðsykurslækkun, of lítið prótein í blóði, blóðfosfathækkun

Geðræn vandamál

Mjög algengar:	Svefnleysi
Algengar:	Rugl og vistarfirring, þunglyndi, kvíðaeinkenni, ofskynjanir, geðtruflanir, geðlægd, lyndisraskanir og breytingar, martröð
Sjaldgæfar:	Geðrof (psychotic disorder)

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur, skjálfti
Algengar:	Sjúkdómar í taugakerfi, krampar, truflanir á meðvitund, úttaugakvilli, sundl, náladofi og skyntruflanir, skriftruflanir
Sjaldgæfar:	Heilakvilli, blæðingar í miðtaugakerfi og heilablóðfall, dá, truflanir á máli og málfari, lömun og máttminnkun (paresis), minnisleysi
Mjög sjaldgæfar:	Ofstæling (hypertonia)
Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaslen
Tíðni ekki þekkt:	Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Augu

Algengar:	Augnkvilli, þokusýn, ljósfælni
Sjaldgæfar:	Drer
Mjög sjaldgæfar:	Blinda
Tíðni ekki þekkt:	Sjóntaugarkvilli

Eyru og völundarhús

Algengar:	Suð fyrir eyrum
Sjaldgæfar:	Væg heyrnarskerðing (hypoacusis)
Mjög sjaldgæfar:	Skyntaugaheyrnarleysi
Koma örsjaldan fyrir:	Heyrnarskerðing

Hjarta

Algengar:	Blóðþurrðarsjúkdómar í kransæðum, hraðtaktur
Sjaldgæfar:	Hjartabilun, taktruflanir frá sleglum og hjartastopp, ofanslegilstaktruflanir, hjartavöðvasjúkdómur, þykkun slegils (ventricular hypertrophy), hjartsláttarónot, hjartsláttarónot
Mjög sjaldgæfar:	Vökvasöfnun í gollurshúsi
Koma örsjaldan fyrir:	<i>Torsades de pointes</i>

Æðar

Mjög algengar:	Háþrýstingur
Algengar:	Segareks- og blóðþurrðartilvik, lágur blóðþrýstingur (vascular hypotensive disorders), blæðingar, útæðakvillar
Sjaldgæfar:	Segamyndun í djúpbláæðum útlíma, lost, fleygdrep

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar:	Sjúkdómur í lungnavef (parenchymal lung disorder), mæði, vökvi í brjóstholi (pleural effusion), hósti, kokbólga, nefstífla og bólga
Sjaldgæfar:	Öndunarbílun, öndunarfærakvillar, astmi
Mjög sjaldgæfar:	Brátt andnauðarheilkenni

Meltingarfæri

Mjög algengar:	Niðurgangur, ógleði
Algengar:	Einkenni frá meltingarvegi, uppköst, verkir í meltingarvegi og kvið, bólgusjúkdómar í meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, sáramyndun eða rof í meltingarvegi, skinuholsvökvi, munnbólga og sáramyndun, hægðatregða, einkenni um meltingartruflanir, vindgangur, uppþemba og þan, linar hægðir
Sjaldgæfar:	Bráð og langvarandi brisbólga, garnalömun, bakflæðissjúkdómur, skert magatæming
Mjög sjaldgæfar:	Sýndarblaðra í brisi, væg garnastífla (subileus)

Lifur og gall

Algengar:	Gallgangakvillar, skemmdir á lifrarfrumum og lifrabólga, gallteppa og gula
Mjög sjaldgæfar:	Lifrarsjúkdómur vegna bláæðastíflu, segamyndun í lifrarslagæð
Koma örsjaldan fyrir:	Lifrabíllun

Húð og undirhúð

Algengar:	Útbrot, kláði, skalli, þrymlabólur, aukin svitamyndun
Sjaldgæfar:	Húðbólga, ljósnæmi
Mjög sjaldgæfar:	Drep í húðþekju (Lyells heilkenni)
Koma örsjaldan fyrir:	Stevens-Johnson heilkenni

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Liðverkir, bakverkur, vöðvakrampi, verkir í útlimum
Sjaldgæfar:	Sjúkdómar í liðum
Mjög sjaldgæfar:	Minnkun hreyfanleika

Nýru og þvaggæði

Mjög algengar:	Skert nýrnastarfsemi
Algengar:	Nýrnabilun, bráð nýrnabilun, nýrakvilli vegna eitrunar, drep í nýrnapiplum, þvaggæðakvillar, þvaggþurrð, einkenni frá blöðru og þvagrás
Sjaldgæfar:	Rauðalosþvageitrunarheilkenni, alger þvaggþurrð
Koma örsjaldan fyrir:	Nýrakvilli, blæðandi blöðrubólga

Æxlunarfæri og brjóst

Sjaldgæfar:	Tíðaverkir og blæðingar frá legi
-------------	----------------------------------

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar:	Hiti, verkir og vanlíðan, máttleysi, bjúgur, truflun á líkamshitaskynjun
Sjaldgæfar:	Inflúensulík veikindi, taugaóstyrkur, óeðlileg líðan, fjölliðfærabilun, þyngsli fyrir brjósti, hitaóþol
Mjög sjaldgæfar:	Byltur, sár, herpingur fyrir brjósti, þorsti
Koma örsjaldan fyrir:	Aukning á fituvef

Rannsóknaniðurstöður

Mjög algengar:	Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa
Algengar:	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Hækkun á amýlasa í blóði, óeðlileg hjartalínurit, niðurstöður mælinga á hjartslætti og puls óeðlilegar, þyngdartap, aukning á laktat dehydrogenasa í blóði
Koma örsjaldan fyrir:	Óeðlilegar niðurstöður hjartaómskoðunar, lenging QT-bils á hjartalínuriti

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

Algengar:	Ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction)
-----------	---

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Greint hefur verið frá verk í útlimum í nokkrum birtum tilvikaskýrslum sem hluta af verkjaheilkenni af völdum kalsíneurín hemla (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Þetta lýsir sér yfirleitt sem tvíhliða og samhverfur, verulegur, verkur í neðri útlimum sem leiðir upp á við og gæti tengst hærri skammti en meðferðarskammti af takrólímusi. Þetta heilkenni gæti svarað minnkun skammts af takrólímusi. Í sumum tilvikum var nauðsynlegt að skipta í annað ónæmisbælandi lyf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum þar sem ofskömmtun átti sér stað fyrir slysi; einkenni hafa verið m.a. skjálfti, höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfgi og hækkun á þéttni köfnunarefnis úr þvagefni í blóði, þéttni kreatíníns í sermi og alanín aminótransferasa.

Engin sértæk mótefni gegn takrólímus eru fáanleg. Ef ofskömmtun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

Vegna mikils sameindabunga, lítills vatnsleysanleika og verulegrar bindingar við rauð blóðkorn og prótein í plasma, er gert ráð fyrir að ekki sé hægt að skilja takrólímus úr blóði. Hjá einstaka sjúklingum með mjög háa þéttni í plasma hefur blóðsíun eða blóðhímnusíun (haemo-diafiltration) haft áhrif til lækkunar á þéttni er olli eitúráhrifum. Ef um eitrun af völdum inntöku er að ræða gæti reynst gagnlegt að beita magaskolun og/eða aðsogsefnum (s.s. lyfjakolum), ef það er gert stuttu eftir inntöku.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, kalsíneurín hemlar, ATC flokkur: L04AD02

Verkunarháttur og verkun

Á sameindastigi virðast áhrif takrólímus vera vegna tengingar við prótein í frymisvökva (FKBP12) sem veldur uppsöfnun efnisins innan frumunnar. FKBP12-takrólímus fléttan binst kalsíneuríni á sértækan hátt og með samkeppni og hamlar því, sem leiðir til kalsíumháðrar hindrunar á umbreytingarboðleiðum í T-frumum, og hindrar þannig umritun ákveðinna eítílfrumuboðefnagena (lymphokine genes).

Takrólímus er mjög öflugt ónæmisbælandi lyf og hefur reynst virkt í tilraunum, bæði *in vitro* og *in vivo*.

Takrólímus hindrar einkum myndun frumudrepandi eítílfrumna, sem bera meginábyrgð á höfnun við ígræðslu. Takrólímus bælir virkjun T-fruma og fjölgun B-fruma sem er háð T-hjálparfrumum, sem og myndun eítílfrumuboðefna (svo sem interleukíns-2, -3 og γ -interferóns) og tjáningu interleukín-2 viðtakans.

Klínísk verkun og öryggi takrólímus, gefnu tvisvar á sólarhring, við frumígræðslu annarra líffæra.

Í birtum framsýnum (prospective) rannsóknum var takrólímus til inntöku (gefið í Prograf hylkjum) rannsakað við frumónæmisbælingu eftir lungnaígræðslu hjá um það bil 175 sjúklingum, 475 sjúklingum eftir brisígræðslu og 630 sjúklingum eftir garnaígræðslu. Almennt virðist aukaverkanamynstur takrólímus til inntöku í þessum birtu rannsóknum vera svipað og greint var frá í stóru rannsóknunum, þar sem takrólímus var notað sem aðalmeðferð við lifrar-, nýrna- og hjartaígræðslu. Niðurstöður er varða virkni samkvæmt stærstu rannsóknunum fyrir hverja ábendingu fyrir sig eru teknar saman hér fyrir neðan.

Lungnaígræðsla

Milligreining í nýrri fjölsetra rannsókn fjallaði um 110 sjúklinga sem gengust undir slembiröðun 1:1 og fengu annaðhvort takrólímus eða ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,01 til 0,03 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,05 til 0,3 mg/kg/sólarhring. Lægri tíðni bráðahöfnunartilvika kom fram hjá sjúklingum sem fengu takrólímus í samanburði við þá sem fengu ciklósporín (11,5% samanborið við 22,6%) og lægri tíðni langvinnrar höfnunar, heilkenni stíflumyndandi berkjulungnabólgu (bronchiolitis obliterans syndrome) (2,86% samanborið við 8,57%) kom fram á fyrsta árinu eftir ígræðslu. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 80,8% í takrólímus hópnum og 83% í ciklósporín hópnum.

Í annarri slembiraðaðri rannsókn voru 66 sjúklingar sem fengu takrólímus samanborið við 67 sjúklinga sem fengu ciklósporín. Takrólímus meðferð var hafin sem samfelld innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,025 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku var gefið í skammti sem var 0,15 mg/kg/sólarhring með skammtaöðlgun þar til æskilegri lágbéttni, 10 til 20 nanógrömm/ml, var náð. Lifunarhlutfall sjúklinga eftir 1 ár var 83% í takrólímus hópnum og 71% í ciklósporín hópnum og lifunarhlutfall eftir 2 ár var annars vegar 76% og hins vegar 66%. Bráðahöfnunartilvik á hverja

100 sjúklingadaga voru færri að tölugildi í takrólímus hópnum (0,85 tilvik) en í ciklósporín hópnum (1,09 tilvik). Stíflumyndandi berkjulungnabólga kom fram hjá 21,7% sjúklinga í takrólímus hópnum samanborið við 38,0% sjúklinga í ciklósporín hópnum ($p = 0,025$). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með ciklósporíni ($n = 13$) þurftu að skipta yfir á takrólímus, en sjúklingar sem fengu meðferð með takrólímus og þurftu að skipta yfir í ciklósporín ($n = 2$) ($p = 0,02$).

Í annarri tvísetra rannsókn var 26 sjúklingum slembiraðað í hóp sem fékk takrólímus og 24 sjúklingum í hóp sem fékk ciklósporín. Meðferð með takrólímus var hafin með samfelldu innrennsli í bláæð í skammti sem var 0,05 mg/kg/sólarhring og takrólímus til inntöku gefið í skömmtum 0,1 til 0,3 mg/kg/sólarhring með áframhaldandi skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 12 til 15 nanógrömm/ml. Lífunarhlutfall eftir 1 ár var 73,1% í takrólímus hópnum samanborið við 79,2% í ciklósporín hópnum. Fjöldi þeirra sem fengu ekki einkenni bráðahöfnunar var meiri í takrólímus hópnum eftir 6 mánuði (57,7% samanborið við 45,8%) og 1 ári eftir lungnaígræðslu (50% samanborið við 33,3%).

Í þessum 3 rannsóknum kom fram svipað lífunarhlutfall. Tíðni bráðahöfnunar var lægri að tölugildi við notkun takrólímus í öllum 3 rannsóknunum og í einni rannsókninni var greint frá marktækt lægri tíðni heilkenni stíflumyndandi berkjulungnabólgu við notkun takrólímus.

Brisígræðsla

Fjölsetra rannsókn með þátttöku 205 sjúklinga sem gengust undir bris- og nýrnaígræðslu samtímis og slembiraðað var á takrólímus ($n=103$) eða ciklósporín ($n=102$). Upphafsskammtur af takrólímus til inntöku samkvæmt rannsóknaráætlun var 0,2 mg/kg/sólarhring með skammtaaðlögun að æskilegri lágbéttni, 8 til 15 nanógrömm/ml á degi 5 og 5 til 10 nanógrömm/ml eftir 6. mánuð. Lífunarhlutfall briss eftir 1 ár var marktækt hærra með takrólímus: 91,3% samanborið við 74,5% með ciklósporíni ($p<0,0005$), lífunarhlutfall ígrædds nýra var svipað í báðum hópum. Alls skiptu 34 sjúklingar um meðferð af ciklósporíni yfir á takrólímus, en aðeins 6 sjúklingar sem fengu takrólímus þörfuðust annars konar meðferðar.

Garnaígræðsla

Í birtum upplýsingum um klíniska reynslu á einu setri, varðandi notkun takrólímus til inntöku við frummeðferð eftir garnaígræðslu, kemur fram að lífunarhlutfall 155 sjúklinga (65 eingöngu garnir, 75 lifur og garnir og 25 fimörg líffæri) sem fengu takrólímus og prednisón var 75% eftir 1 ár, 54% eftir 5 ár og 42% eftir 10 ár. Fyrstu árin var upphafsskammtur af takrólímus til inntöku 0,3 mg/kg/sólarhring. Árangur varð sífellt betri með aukinni reynslu á 11 árum. Ýmsar nýjungar, svo sem tækni við að greina snemma Epstein-Barr (EBV) og CMV sýkingar, beinmergsaukning, stuðningsmeðferð með interleukín-2 hemlinum daklízumab, lægri upphafsskammtar af takrólímus með æskilegri lágbéttni 10 til 15 nanógrömm/ml og síðast geislun ósamgena líffæris, eru taldar hafa átt þátt í að bæta árangur við þessa ábendingu með tímanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Sýnt hefur verið fram á, hjá mönnum, að takrólímus getur frásogast frá meltingarveginum öllum. Takrólímus frásogast venjulega hratt.

Modígraf mixtúrukyrni er lyfjaform með skjóta losun takrólímus, sem gefa á tvisvar sinnum á sólarhring. Eftir inntöku Modígraf mixtúrukyrnis næst hámarkspéttni (C_{max}) takrólímus í blóði að meðaltali á um það bil 2 til 2,5 klukkustundum.

Frásög takrólímus er mismunandi. Niðurstöður rannsókna á aðgengi eftir stakan skammt hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sýndu að Modígraf mixtúrukyrni hefur um það bil 20% meira aðgengi en Prograf hylki. Aðgengi takrólímus eftir inntöku (rannsóknin var gerð með Prograf hylkjum) er að meðaltali á bilinu 20-25% (einstaklingsbundið bil hjá fullorðnum sjúklingum 6 - 43%, en 3 - 77% hjá börnum eftir nýrnaígræðslu). Aðgengi takrólímus eftir inntöku minnkaði þegar það var gefið eftir máltíð.

Gallflæði hefur ekki áhrif á frásög takrólímus og því er hægt að hefja meðferð með Modígraf mixtúrukyrni til inntöku.

Hjá sumum sjúklingum virðist takrólímus frásogast samfellt á löngum tíma, sem veldur því að frásöglínuritið er tiltöluleg flatt.

Hraði og hlutfall frásogs takrólímus er mest þegar sjúlingur er fastandi. Matur dregur bæði úr hraða og umfangi frásogs takrólímus, áhrifin eru mest eftir fituríka máltíð. Áhrif kolvetnaríkrar máltíðar eru minna áberandi.

Hjá sjúklingum sem voru í stöðugu ástandi eftir lifrarígræðslu dró úr aðgengi takrólímus eftir inntöku, þegar það var gefið eftir máltíð með miðlungsmiklu fituinnihaldi (34% af hitaeiningum). Lækkun á AUC (27%) og C_{max} (50%), og hækkun á t_{max} (173%) í heilblóði, var greinileg.

Í rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu náð stöðugu ástandi eftir nýrnaígræðslu og fengu takrólímus strax eftir hefðbundinn morgunverð (continental breakfast) voru áhrifin á aðgengi eftir inntöku minna áberandi. Lækkun á AUC (2 til 12%) og C_{max} (15 til 38%), og hækkun á t_{max} (38 til 80%) í heilblóði, var greinileg.

Sterkt samband er á milli AUC og lágbéttni í heilblóði fyrir Modigraf við jafnvægi. Eftirlit með lágbéttni í heilblóði gefur því góða hugmynd um altæka útsetningu (exposure).

Dreifing

Dreifingu takrólímus eftir innrennsli í bláæð hjá mönnum má lýsa sem tvífasa.

Í blóðrásinni binst takrólímus sterklega rauðum blóðkornum sem leiðir til dreifingarhlutfalls sem er um það bil 20:1, þéttni í heilblóði/þéttni í plasma. Í plasma er takrólímus að verulegu leyti bundið (>98,8%) plasmapróteinum, aðallega albúmini í sermi og α -1-sýru glýkópróteinum.

Takrólímus dreifist verulega mikið um líkamann. Dreifingarrúmmál við jafnvægi samkvæmt þéttni í plasma er um það bil 1.300 l (heilbrigðir einstaklingar). Samsvarandi niðurstöður byggðar á heilblóði eru að meðaltali 47,6 l.

Umbrot

Takrólímus umbrotnar mikið í lifur, aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450-3A4 (CYP3A4) og sýtókróm P450-3A5 (CYP3A5). Takrólímus umbrotnar einnig talsvert í þarmavegg. Nokkur umbrotsefni eru þekkt en aðeins hefur verið sýnt fram á *in vitro* að eitt þeirra hafi ónæmisbælandi áhrif svipuð og takrólímus. Hin umbrotsefnin hafa aðeins lítil eða engin ónæmisbælandi áhrif. Aðeins eitt þessara óvirku umbrotsefna finnst í blóðrásinni í lítilli þéttni. Því eiga umbrotsefni ekki þátt í lyfhrifum takrólímus.

Brotthvarf

Takrólímus er efni með litla úthreinsun. Hjá heilbrigðum einstaklingum er meðalheildarúthreinsun úr líkamanum (total body clearance) áætluð út frá þéttni í heilblóði 2,25 l/klst. Hjá fullorðnum lifrar-, nýrna- og hjartaþegum hafa sést gildi sem voru 4,1 l/klst., 6,7 l/klst. og 3,9 l/klst., talið í sömu röð. Þættir svo sem lágt blóðkornahlutfall og lág próteinþéttni, sem leiða til aukningar á óbundnum hluta takrólímus, eða aukið umbrot virkjað af barksterum, eru taldir valda hinum aukna hraða úthreinsunar sem kemur fram eftir ígræðslu.

Helmingunartími takrólímus er langur og breytilegur. Hjá heilbrigðum einstaklingum var meðalhelmingunartíminn í heilblóði um það bil 43 klst. Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem gengust undir lifrarígræðslu var helmingunartíminn að meðaltali 11,7 klst. og 12,4 klst. hjá hvorum hópi fyrir sig, samanborið við 15,6 klst. hjá fullorðnum nýrnaþegum. Aukinn hraði úthreinsunar á sinn þátt í að helmingunartíminn er styttri hjá líffæraþegum.

Eftir innrennsli í bláæð og inntöku takrólímus sem merkt er með ^{14}C , skilst megnið af geislavirkninni út með hægðum. Um það bil 2% af geislavirkninni voru skilin út með þvagi. Innan við 1% af óbreyttu takrólímus fannst í þvagi og hægðum, sem bendir til að takrólímus sé næstum alveg umbrotið fyrir brotthvarf. Brotthvarf fer aðallega fram með galli.

Börn

Hjá börnum sem gangast undir lifrarígræðslu er aðgengi takrólímus eftir inntöku (rannsóknin var gerð með Modigraf mixtúrukyrni) að meðaltali $26\% \pm 23\%$ (einstaklingsbundið bil hjá börnum sem gangast undir lifrarígræðslu 4 - 80%). Engin gögn eru fyrirliggjandi um aðgengi Modigraf eftir inntöku þegar um aðrar ábendingar er að ræða.

Eftir gjöf til inntöku (0,30 mg/kg/sólarhring) hjá börnum sem gengist hafa undir lifrarígræðslu, náði þéttni takrólímus jafnvægi innan 3 daga hjá flestum sjúklingum.

Hjá börnum sem gengust undir lifrariþræðslu var heildarúthreinsun $2,3 \pm 1,2$ ml/mín./kg og hjá börnum sem gengust undir nýrnaþræðslu $2,1 \pm 0,6$ ml/mín./kg. Mjög breytileg aldursháð gildi fyrir heildarúthreinsun og helmingunartíma komu fram í takmörkuðum klínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá börnum, sérstaklega ungum börnum.

Helmingunartími hjá börnum sem gangast undir líffæraþræðslu er að meðaltali um það bil 12 klukkustundir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og baviönnum voru nýru og bris þau líffæri sem aðallega urðu fyrir eituráhrifum. Hjá rottum olli takrólímus eiturverkunum á taugakerfið og augu. Eiturverkanir á hjarta, sem gengu til baka, sáust hjá kaninum eftir gjöf takrólímus í bláæð.

Hjá sumum dýrategundum hefur sést lenging á QT-bili þegar takrólímus var gefið með hröðu innrennsli/skjótri inndælingu (bolus) í skammti frá 0,1 til 1,0 mg/kg. Hámarksblóðþéttni sem náðist með þessum skömmtum var yfir 150 nanógrömmum/ml sem er meira en 6-falt hærri en meðalhámarksþéttni sem komið hefur fram með Modigraf við klíniska íþræðslu líffæra.

Eituráhrif á fósturvísu og fóstur komu fram hjá rottum og kaninum og takmörkuðust við skammta sem ollu verulegum eiturverkunum hjá móðurdýri. Hjá rottum kom fram neikvæð áhrif á æxlun hjá kvendýrum, þ.m.t. got, við skammta sem ollu eiturverkunum og fæðingarþyngd, lífvænleiki og vöxtur afkvæmis voru skert.

Hjá rottum hafði takrólímus neikvæð áhrif á frjósemi karldýra að því leyti að sæðisfjöldi og hreyfanleiki minnkaði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi (E 464)
Kroskarmellósi (E 468)

6.2 Ósamrýmanleiki

Takrólímus er ósamrýmanlegt við PVC (pólývínýlklóríð) plast. Áhöld sem notuð eru til að útbúa og gefa sjúklingi dreifuna, t.d. drykkjarílát, bollar eða slöngur, mega ekki innihalda PVC.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir blöndun á að taka dreifuna inn án tafar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Skammtapokar gerðir úr lögum af pólýetýlen tereptalati (PET), áli (Al) og pólýetýleni (PE).

Pakkningastærðir: Askja sem inniheldur 50 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Byggt á ónæmisbælandi áhrifum takrólímus skal forðast innöndun eða beina snertingu við húð eða slímhúðir á blöndum til inndælingar, dufti eða kygni sem innihalda takrólímuslyf meðan á blöndun þeirra stendur. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húðina og skola auga eða augu sem efnið kemst í snertingu við.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Modigraf 0,2 mg mixtúrukyrni, dreifa
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg mixtúrukyrni, dreifa
EU/1/09/523/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15/05/2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17/02/2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun (Risk Management Plan)

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og í öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnunákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Modigraf 0,2 mg mixtúrukyrni, dreifa
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 0,2 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 skammtapokar sem innihalda mixtúrukyrni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Hrærið kyrnið út í vatni.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

Eftir blöndun á að taka mixtúruna inn án tafar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/523/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

modigraf 0,2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Modigraf 0,2 mg mixtúrukyrni, dreifa
takrólímus
til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Astellas Pharma Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Modigraf 1 mg mixtúrukyrni, dreifa
takrólímus

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 1 mg takrólímus (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 skammtapokar sem innihalda mixtúrukyrni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Hrærið kyrnið út í vatni.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

Eftir blöndun á að taka mixtúruna inn án tafar.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/523/002

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

modigraf 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Modigraf 1 mg mixtúrukeyrni, dreifa
takrólímus
til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

Astellas Pharma Europe B.V.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Modigraf 0,2 mg, mixtúrukyrni, dreifa

Modigraf 1 mg, mixtúrukyrni, dreifa
takrólímus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig/barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Modigraf og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Modigraf
3. Hvernig nota á Modigraf
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Modigraf
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Modigraf og við hverju það er notað

Modigraf inniheldur virka efnið takrólímus. Það er ónæmisbælandi lyf. Eftir líffæraígræðslu (t.d. lifur, nýra, hjarta) reynir ónæmiskerfi líkamans að hafna líffærinu. Modigraf er notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gera líkamanum kleift að samþykkja ígrædda líffærið.

Einnig getur verið að Modigraf sé notað við yfirstandandi höfnun ígræddrar lifrar, nýra, hjarta eða annars líffæris eða þegar fyrri meðferð var ekki nægjanleg til að stjórna ónæmissvörun eftir ígræðslu.

Modigraf er notað handa fullorðnum og börnum.

2. Áður en byrjað er að nota Modigraf

Ekki má nota Modigraf

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju öðru innihaldsefni Modigraf (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með ofnæmi fyrir sírólímus (öðru lyfi sem notað er til þess að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris) eða fyrir makrólíðsýklalyfi (t.d. erytrómýcíni, claritrómýcíni, jósamýcíni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Modigraf er notað.

- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarsjúkdóma.
- ef þú ert með niðurgang í meira en einn dag.
- ef þú ert með slæman kviðverk með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum.
- ef breyting er á rafvirkni í hjartanu sem kallast „QT-lenging“.
- ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir í minnstu æðar líkamans, sem kallast segaöræðakvilli/ blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun / blóðlýsuþvageitrunarheilkenni. Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni eins og hita, marbletti undir húðina (sem geta litið út eins og rauðar doppur), óútskýrða þreytu, rugl, gulnun húðar eða augna, minnkuð þvaglát, sjóntap eða krampa (sjá kafla 4). Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá þessi einkenni aukist.

Forðist notkun náttúrulyfja, t.d. jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*) eða einhverra annarra náttúrulyfja, þar sem þau geta haft áhrif á verkun og skammt Modigraf sem nauðsynlegt er að fá. Ef þú ert í vafa skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú tekur einhver náttúrulyf.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga Modigraf skammtinn.

Þú skalt hafa reglulega samband við lækinn. Annað slagið getur læknirinn þurft að gera blóð- eða þvagrannsókn, rannsókn á hjartastarfsemi eða mæla sjón til að ákveða réttan skammt af Modigraf.

Þú skalt takmarka veru þína í sól og útfjólubláu ljósi, meðan þú ert að nota Modigraf. Ástæðan er sú að ónæmisbælandi lyf eins og Modigraf geta aukið hættu á húðkrabbameini. Í tilfellum þar sem þú ert í sól, skaltu klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum sólbrennsluþoli.

Varúðarráðstafanir við meðhöndlun:

Forðast skal beina snertingu við hluta líkamans, eins og húð eða augu, eða innöndun á lausnum til inndælingar, dufti eða kyrtli sem innihalda takrólímuslyf meðan á blöndun þeirra stendur. Ef slík snerting á sér stað skal þvo húð og augu.

Notkun annarra lyfja samhliða Modigraf

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er mælt með notkun Modigraf samhliða ciklósporíni (annað lyf sem notað er til að fyrirbyggja höfnun ígrædds líffæris).

Ef þú þarft að hitta annan lækni en sérfræðinginn í líffæraígræðslum skaltu láta lækinn vita að þú sért í meðferð með takrólímus. Læknirinn gæti þurft að ráðfæra sig við sérfræðinginn um það hvort þú eigir að nota annað lyf sem gæti hækkað eða lækkað gildi takrólímus í blóðinu.

Önnur lyf sem þú notar geta haft áhrif á blóðþéttni Modigraf og Modigraf getur haft áhrif á blóðþéttni annarra lyfja sem notuð eru og því getur þurft að gera hlé á meðferðinni, stækka eða minnka skammta Modigraf.

Hækkanir á gildum takrólímus í blóði hafa komið fram hjá sumum sjúklingum á meðan þeir taka önnur lyf. Það gæti leitt til alvarlegra aukaverkana eins og vandamála í nýrum, taugakerfi og hjartsláttartruflana (sjá kafla 4).

Áhrif á gildi Modigraf í blóði geta komið fram mjög stuttu eftir að meðferð með öðru lyfi er hafin og því gæti þurft að fylgjast reglulega með blóðgildum Modigraf á fyrstu dögum meðferðar með öðru lyfi, og svo reglulega á meðan meðferð með öðru lyfi stendur yfir. Sum önnur lyf geta valdið lækun á gildum takrólímus í blóði, sem gæti aukið hættuna á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu. Einkum skaltu segja læknum ef þú ert að nota eða hefur nýlega notað lyf svo sem:

- sveppalyf og sýklalyf, einkum svokölluð makrólíð sýklalyf sem notuð eru við sýkingum, t.d. ketókónazól, flúkónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól, klótrímazól, ísavúkónazól, mikónazól, caspófúngín, telitrómýcín, erytrómýcín, klaritrómýcín, jósamýcín, azitrómýcín, rifampicín, rifabútín, ísóníazíð og flúclocxacillín
- letermovir, notað til koma í veg fyrir sjúkdóm af völdum CMV (manna cytómegalóveiru)
- HIV próteasa hemla (t.d. ritónavír, nefinavír, sakvínavír), lyfjaörvann cobicistat og samsettar töflur eða HIV-bakritahemla sem ekki eru nukleósíð (efavírenz, etravírín, nevirapín), notað til meðferðar á HIV sýkingu
- HCV próteasa hemla (t.d. telaprevír, boceprevír, og samsetninguna ombitasvír/paritaprevír/ritónavír með eða án dasabúvírs, elbasvír/grazoprevír, og glecaprevír/pibrentasvír), notað til meðferðar við lifrabólgu C sýkingu
- nilotiníb og imatiníb, idelalisíb, ceritiníb, crízótíníb, apalútamíð, enzalútamíð eða mítótan (notað við ákveðnum tegundum krabbameins)
- mycofenólsýru notuð til að bæla ónæmiskerfið til að koma í veg fyrir höfnun ígræðslu
- lyf við magasári og bakflæði (t.d. ómeprazól, lansóprazól eða címetidín)
- lyf gegn uppköstum, notuð við ógleði og uppköstum (t.d. metóclópramíð)

- cisapríð eða sýrubindandi magnesíum-ál-hýdroxíð, notað við brjóstsviða
- getnaðarvarnartöflur og aðra hormónameðferð með etínýlestradíóli, eða hormónameðferð með danazóli
- lyf sem notuð eru við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum (t.d. nífedipín, nícardipín, díltíazem og verapamíl)
- lyf við hjartsláttaróreglu (amíódarón)
- lyf sem kölluð eru statín, sem notuð eru til meðferðar við hækkuðu kólesteróli og þríglýseríðum
- carbamazepín, fenýtóín eða fenóbarbítal, sem notuð eru við flogaveiki
- metamízól, notað við verkjum og hita
- barksterana prednisólón og metýlprednisólón sem tilheyra flokki barkstera sem notaðir eru við bólgu eða til að bæla niður ónæmiskerfið (t.d. við höfnun ígræðslu)
- nefazódón, sem notað er við þunglyndi
- náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) eða eru unnin úr *Schisandra sphenanthera*
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð við lifrabólgu C. Lyfjameðferðin við lifrabólgu C gæti breytt lifrarstarfsemi þinni og haft áhrif á gildi takrólímus í blóði. Gildi takrólímus í blóði geta lækkað eða hækkað eftir því hvaða lyfjum við lifrabólgu C hefur verið ávísað. Læknirinn gæti þurft að fylgjast náið með gildum takrólímus í blóðinu og gera viðeigandi breytingar á Modigraf-skammtinum eftir að þú byrjar í meðferð við lifrabólgu C.

Segðu læknum frá því ef þú tekur eða þarft að taka íbúprófen (notað við hita, bólgu og verkjum), sýklalyf (cotrimoxazól, vankómýsín eða amínóglýkósíðsýklalyf á borð við gentamísín), amfótericín B (notað við sveppasýkingum) eða veirulyf (notuð við veirusýkingum, t.d. acýklóvír, ganciklóvír, cídófovír, foskarnet). Þessi lyf geta valdið því að nýrnakvillar og kvillar í taugakerfi versna ef þau eru tekin með Modigraf.

Láttu lækinn vita ef þú tekur sírólímus eða everólímus. Þegar takrólímus er tekið ásamt sírólímusi eða everólímusi getur hættan á að fá segaöræðakvilla, blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun eða blóðlýsupvageitrunarheilkenni aukist (sjá kafla 4).

Læknirinn þarf einnig að vita ef þú ert að nota kalíumuppbót eða ákveðin þvagræsilyf, sem notuð eru við hjartabilun, háþrýstingi eða nýrnasjúkdómum (t.d. amílóríð, tríamteren, eða spirónólaktón), eða sýklalyfin trímétóprím eða cotrimoxazól sem geta aukið magn kalíums í blóði, bólgueyðandi gígтарыlf (t.d. íbúprófen) notað við hita, bólgu og verkjum, segavarnarlyf (blóðþynningarlyf) eða sykursýkislyf til inntöku, meðan þú ert að nota Modigraf.

Ef þú þarft að fara í einhverja bólusetningu skaltu segja læknum frá því áður.

Notkun Modigraf með mat eða drykk

Almennt skaltu taka Modigraf á tóman maga eða a.m.k. 1 klst fyrir eða 2-3 klst. eftir máltíð. Forðist neyslu greipaldins og greipaldinsafa meðan þú tekur Modigraf, þar sem það getur haft áhrif á þéttni þess í blóðinu.

Meðganga og brjóstgjöf

Ef Modigraf er notað á meðgöngu getur það borist til barns yfir fylgju. Það getur mögulega haft áhrif á heilsu barnsins eða haft slæm áhrif á meðgönguna.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þetta lyf er notað. Í einni rannsókn var lagt mat á útkomu þungana hjá konum sem fengu meðferð með takrólímus og hjá konum sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Þótt ófullnægjandi gögn hafi verið til staðar í rannsókninni til að hægt væri að draga ályktanir var greint frá hærri tíðni fósturláta hjá lifrarþegum og nýrnaþegum sem fengu meðferð með takrólímus, sem og hærri tíðni viðvarandi háþrýstings hjá nýrnaþegum tengdum próteintapi með því sem kemur fram á meðgöngu eða rétt eftir fæðingu (ástand sem kallast meðgöngueitrun). Ekki kom fram aukin hætta á alvarlegri vansköpun tengdri notkun Modigraf.

Modigraf berst út í brjóstamjólk. Því skaltu ekki hafa barn á brjósti meðan þú notar Modigraf.

Akstur og notkun véla

Þú mátt hvorki aka né nota tæki eða vélar ef þú finnur fyrir svima eða syfju eða átt í erfiðleikum með að sjá skýrt eftir að hafa tekið Modigraf. Þessi einkenni eru algengari ef fólk neytir einnig áfengis.

Modigraf inniheldur laktósa og natríum

Modigraf inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Modigraf

Notið lyfið alltaf eins og lækniinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi. Aðeins lækna sérhæfðir í meðferð líffæraþega og með reynslu af notkun ónæmisbælandi lyfja skulu ávísar Modigraf.

Fullvissaðu þig alltaf um að þú sért að fá sama takrólímus lyf í hvert skipti sem þú leysir út lyfseðilinn nema sérfræðingur í líffæraígræðslum hafi samþykkt að skipta yfir í annað takrólímus lyf.

Þetta lyf á að taka inn tvisvar sinnum á sólarhring. Ef útlit þess hefur breyst frá hefðbundnum hvítum kynum eða ef skammtafyrirmæli hafa breyst, skaltu hafa samband við lækni eða lyfjafræðing svo fljótt sem auðið er til þess að ganga úr skugga um að þú sért með rétt lyf.

Upphafsskammtur til að koma í veg fyrir höfnun líffæris verður ákvarðaður af lækni eða reiknaður út frá líkamsþunga þínu. Upphafsskammtur eftir ígræðslu er venjulega á bilinu 0,075 – 0,30 mg fyrir hvert kg líkamsþunga á sólarhring, en það fer eftir því hvert ígrædda líffærið er. Nota skal sama skammt þegar höfnun líffæris er meðhöndluð.

Skammtur fer eftir almennu ástandi þínu og öðrum ónæmisbælandi lyfjum sem þú notar.

Notkun handa börnum og unglingum

Skammtar af Modigraf handa börnum og unglingum eru reiknaðir á sama hátt og fyrir fullorðna. Börn þurfa almennt stærri skammta á hvert kíló líkamsþyngdar til þess að ná sömu verkunarþéttni í blóði og hjá fullorðnum.

Eftir að meðferð með Modigraf er hafin mun lækniinn láta taka tíðar blóðprufur til að ákvarða réttan skammt og til að aðlagja skammta öðru hverju. Lækniinn mun venjulega minnka skammta Modigraf þegar ástand þitt er orðið stöðugt. Lækniinn mun segja þér nákvæmlega hve marga skammtapoka þú átt að nota.

Þú verður að nota Modigraf á hverjum degi svo lengi sem þú þarfnast ónæmisbælingar til að koma í veg fyrir höfnun ígrædda líffærisins. Þú skalt hafa reglulega samband við lækniinn.

Modigraf á að taka inn tvisvar sinnum á sólarhring, yfirleitt að morgni og að kvöldi. Taktu Modigraf á fastandi maga eða 2-3 klukkustundum eftir máltíð. Bíddu að minnsta kosti í 1 klukkustund fram að næstu máltíð.

Hvernig á að undirbúa innihald Modigraf skammtapokanna fyrir notkun?

Lækniinn gefur þér upplýsingar um hversu marga skammtapoka þú þarft að opna og það rúmmál vatns sem þarf til að útbúa mixtúru (dreifu). Til þess að mæla rúmmál vatnsins nákvæmlega getur þú notað sprautu eða mæliglas.

Helltu því magni af vatni (við stofuhita) sem lækniinn mælti fyrir um í glas eða bolla, allt að hámarksmagni sem er 50 ml. Settu bollann með vatninu á stöðugt undirlag. Ekki nota bolla eða skeiðar sem gerðar eru úr PVC (pólývínílkloríði) þegar þú ert að taka Modigraf, vegna þess að virka efnið í Modigraf getur fest við PVC.

Opnaðu varlega þann fjölda skammtapoka sem lækniinn hefur gefið fyrirmæli um, t.d. með skærum, á þeim stað sem örin vísar á. Haltu opnum skammtapokanum milli þumalfingurs og vísifingurs yfir

bollanum með opna enda skammtapokans niður á við. Sláðu létt á lokaða enda skammtapokans og helltu innihaldi hvers poka í glasið eða bollann sem inniheldur vatnið. Notaðu hvorki vökva né áhöld til þess að tæma skammtapokann. Ef þú fylgir þessum leiðbeiningum muntu fá rétt magn mixtúrukyrnis úr skammtapokanum. Það er eðlilegt að eitthvað verði eftir af mixtúrukyrminu, skammtapokinn var hannaður þannig.

Hræðu eða hvirflaðu varlega þar til mixtúrukyrnið hefur fullkomlega myndað dreifu. Mixtúruna (dreifuna) má draga upp með sprautu eða drekka beint. Vökvinn er sætur á bragðið. Skolaðu glasið eða bollann einu sinni með sama magni af vatni og drekktu það líka. Drekkja skal vökvann um leið og hann hefur verið útbúinn.

Ef notaður er stærri skammtur af Modigraf en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið of stóran skammt af Modigraf fyrir slysi skaltu hafa samband við lækinn eða næstu bráðamóttöku tafarlaust.

Ef gleymist að nota Modigraf

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú hefur gleymt að taka Modigraf, skaltu bíða þar til tími er kominn til að taka næsta skammt og halda þá áfram eins og venjulega.

Ef hætt er að nota Modigraf

Ef meðferð með Modigraf er hætt aukast líkur á höfnun ígrædda líffærisins.

Þú átt ekki að hætta meðferð nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Modigraf dregur úr varnarviðbrögðum líkamans (ónæmiskerfið), sem verður ekki eins vel í stakk búinn til að verjast sýkingum. Þess vegna getur verið að þú fáið frekar sýkingar á meðan þú tekur Modigraf.

Sumar sýkingar geta verið alvarlegar eða banvænar og geta verið af völdum baktería, veira, sveppa, sníkla, eða aðrar sýkingar.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum sýkingar:

- Hiti, hósti, hálssærindi, slappleiki eða almenn vanlíðan.
- Minnisleysi, erfiðleikar með að hugsa, erfiðleikar með gang eða blinda – þetta getur komið vegna alvarlegrar sýkingar í heila sem kemur örsjaldan fyrir og getur verið banvæn (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga).

Alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fram eru m.a. ofnæmis- og bráðaofnæmisviðbrögð (mjög alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda yfirliði og öndunarerfiðleikum og krefjast tafarlausrar læknismeðferðar). Tilkynnt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð með Modigraf.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum eða ef þig grunar að þær séu til staðar:

Alvarlegar algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Rof á meltingarvegi: slæmur kviðverkur með eða án annarra einkenna, eins og hrolli, hita, ógleði eða uppköstum.
- Ófullnægjandi starfsemi ígrædds líffæris.
- Þokusýn.

Alvarlegar sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Segaðræðakvilli (skemmdir í minnstu æðar líkamans) þ.m.t. blóðlýsupvageitrunarheilkenni, sjúkdómur með eftirfarandi einkennum: lítil eða engin þvaglosun (bráð nýrnabilun), mikil þreyta, gulnun húðar eða augna (gula) og óeðlilegt mar eða blæðing og merki um sýkingu.

Alvarlegar mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

1.000 einstaklingum):

- Blóðflagnaefæðarpurpuri með segamyndun: sjúkdómur sem felur í sér að skemmdir verða í minnstu æðum líkamans og einkennist af hita og marblettum undir húð, sem geta litið út eins og rauðir dílar á stærð við nálarodd, með eða án óútskýrðar mikillar þreytu, rugls, gulnunar í húð eða augum (gulu), með einkennum bráðrar nýrnabilunar (lítill eða engin þvaglosun), sjóntaps og krampa.
- Húðþekjudreplos: fleiður eða blöðrur á húð eða slímhúðum, rauð bólgin húð sem getur losnað af stórum hlutum líkamans.
- Blinda.

Alvarlegar aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum

10.000 einstaklingum):

- Stevens-Johnson heilkenni: óútskýrður verkur víða í húð, þroti í andliti, alvarlegur sjúkdómur sem lýsir sér með blöðrumyndun í húð, munni, augum og á kynfærum, ofsakláði, bólga í tungu, rauð eða fjólublá húðútbrot sem dreifa sér, húðflögnun.
- Margbreytilegur sleglahraðtaktur (*Torsades de pointes*): breyting á hjartsláttartíðni sem getur verið með einkennum eða án einkenna, svo sem brjóstverk (hjartaöng), yfirliði, svima eða ógleði, hjartsláttarónotum (fundið fyrir hjartslætti) og erfiðleikum við öndun.

Alvarlegar aukaverkanir – tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Tækifærissýkingar (af völdum baktería, sveppa, veira og frumdyra): langvinnur niðurgangur, sóthiti og særindi í hálsi.
- Tilkynt hefur verið um góðkynja og illkynja æxli eftir meðferð sem afleiðingu ónæmisbælingar, þar á meðal illkynja húðkrabbamein og mjög sjaldgæfa gerð krabbameins sem kallast Kaposi-sarkmei, sem getur meðal annars falið í sér húðskemmdir. Einkenni eru meðal annars húðbreytingar, s.s. nýr eða breyttur óeðlilegur litur, sár eða hnúðar.
- Greint hefur verið frá tilvikum rauðkornskímfrumnafæðar (verulega mikil fækkun rauðra blóðkorna), rauðalosblóðleysis (fækkun rauðra blóðkorna vegna óeðlilegs niðurbrots ásamt þreytu) og daufkyrningafæðar með sóthita (fækkun ákveðinnar gerðar hvítra blóðkorna sem bregðast viðsýkingum, ásamt hita). Ekki er nákvæmlega þekkt hversu oft þessar aukaverkanir koma fram. Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir eftirfarandi einkennum, eftir því hversu alvarlegt ástandið er: þreyta, sinnuleysi, óeðlilega fól húð (fólvi), mæði, sundl, höfuðverkur, brjóstverkur og hand- og fót kuldi.
- Tilvik kyrningaleysis (veruleg fækkun hvítra blóðkorna ásamt sárum í munni, hita og sýkingu/-um). Hugsanlega ertu ekki með nein einkenni, eða þú gætir fundið fyrir skyndilegum hita, kuldaþrolli og hálssærindum.
- Ofnæmis- og bráðaofnæmisviðbrögð með eftirfarandi einkennum: skyndileg útbrot með kláða (ofsakláði), bólga í höndum, fótum, ökkulum, andliti, vörum, munni eða hálsi (sem getur valdið kyngingarerfiðleikum eða öndunarerfiðleikum), og þér getur fundist vera að líða yfir þig.
- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni: höfuðverkur, rugl, skapsveiflur, krampar og sjóntruflanir. Þetta gætu verið einkenni sjúkdóms sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, sem sumir sjúklingar í meðferð með takrólímusi hafa greint frá.
- Sjóntaugarkvilli (afbrigðileiki í sjóntaug): sjónvandamál, t.d. þokusýn, breytingar á litasjón, erfiðleikar við að greina smáatriði eða takmarkað sjónsvið.

Eftirtaldar aukaverkanir geta líka komið fram eftir gjöf Modigraf og geta verið alvarlegar:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Blóðsykurshækkun, sykursýki, blóðkalíumhækkun.
- Svefnörðugleikar.
- Skjálfti, höfuðverkur.
- Háþrýstingur.
- Óeðlileg lifrarpróf.
- Niðurgangur, ógleði.
- Skert nýrnastarfsemi.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun blóðkorna (blóðflagna, rauðra eða hvítra blóðkorna), fjölgun hvítra blóðkorna, breytingar á fjölda rauðra blóðkorna (sést í blóðrannsóknnum).
- Minnkað magnesíum, fosfat, kalíum, kalsíum eða natríum í blóði, of mikill vökvi í líkamanum, aukin þvagsýra í blóði eða blóðfitur, minnkuð matarlyst, blóðið verður súrara, aðrar breytingar á blóðsöltum (sést í blóðrannsóknnum).
- Kvíðaeinkenni, rugl og vistarfíring, þunglyndi, skapbreytingar, martröð, ofskynjanir, geðtruflanir.
- Krampaköst, truflanir á meðvitund, náladofi og dofi (stundum sársaukafullur) í höndum og fótum, sundl, skriftruflanir, taugakvillar.
- Aukin ljósfælni, augnkvillar.
- Suð fyrir eyrum.
- Skert blóðflæði í æðum hjartans, hraðari hjartsláttur.
- Blæðingar, blóðæð alveg stífluð eða að hluta til, lækkaður blóðþrýstingur.
- Mæði, breytingar á lungnavef, uppsöfnun vökva í kringum lungu, hálsbólga, hósti, influensulík einkenni.
- Bólgur eða sár sem valda kviðverkjum eða niðurgangi, magablæðingar, bólgur eða sár í munni, uppsöfnun vökva í kviði, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, hægðatregða, vindgangur, uppþemba, linar hægðir, magaóþægindi.
- Gallgangasjúkdómar, gulur litur á húð vegna lifrarkvilla, skemmdir á lifrarvef og lifrarbólga.
- Kláði, útbrot, hárlos, þrymlabólur, aukin svitamyndun.
- Verkir í liðum, útlimum, baki og fótum, vöðvakrampar.
- Ófullnægjandi nýrnastarfsemi, minnkuð þvagmyndun, skert eða sársaukafull þvaglát.
- Almennt máttleysi, hiti, vökvasöfnun í líkamanum, verkir og vanlíðan, hækkun á ensíminu alkalískum fosfatasa í blóði, þyngdaraukning, truflun á líkamshitaskynjun.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Breytingar á blóðstorknun, fækkun allra tegunda blóðkorna (sést í blóðprufum).
- Ofþornun.
- Lækkuð gildi próteins eða sykurs í blóði, aukið fosfat í blóði.
- Dá, blæðingar í heila, heilablóðfall, lömum, heilakvilli, truflanir á máli og málfari, minnisttruflanir.
- Ský á augasteini.
- Heyrnarskerðing.
- Óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttur stöðvast, minnkuð afköst hjartans, kvilli í hjartavöðva, stækkun hjartavöðva, sterkari hjartsláttur, óeðlileg hjartalínurit, hjartsláttartíðni og púls óeðlilegur.
- Blóðtappi í bláæð útlims, lost.
- Öndunarerfiðleikar, öndunarfærakvillar, astmi.
- Stífla í þörmum, hækkun á þéttni ensímsins amýlase í blóði, bakflæði magainnihalds upp í háls, seinkuð magatæming.
- Húðbólga, sviðatilfinning í sólarljósi.
- Kvillar í liðum.
- Þvagteppa, tíðaverkir og óeðlilegar tíðablæðingar.
- Fjöllíffærabilun, flensulík veikindi, aukið næmi fyrir hita og kulda, þyngsli fyrir brjósti, taugaóstyrkur eða óvenjuleg líðan, aukning á ensíminu laktat dehydrogenasa í blóðinu, þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Smáblæðingar í húð vegna blóðtappa.
- Aukinn vöðvastífleiki.
- Heyrnarleysi.
- Uppsöfnun vökva í kringum hjartað.
- Bráð andnað.
- Blöðrumyndun í brisi.
- Truflanir á blóðflæði í lifur.

- Aukinn hárvöxtur.
- Þorsti, byltur, herpingur fyrir brjósti, minnkuð hreyfigeta, sár.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- Vöðvaslappleiki.
- Óeðlileg niðurstaða hjartaómskoðunar.
- Lifrabíln.
- Sársaukafull þvaglát ásamt blóði í þvagi.
- Aukning á fituveli.

Börn og unglingar

Sömu aukaverkanir geta komið fram hjá börnum og unglingum og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Modigraf

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Eftir blöndun á að taka dreifuna inn án tafar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Modigraf inniheldur

- Virka innihaldsefnið er takrólímus.
Hver skammtapoki af Modigraf 0,2 mg mixtúrukynni inniheldur 0,2 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
Hver skammtapoki af Modigraf 1 mg mixtúrukynni inniheldur 1 mg af takrólímus (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
laktósaeinhýdrat, hýprómellósi (E 464) og kroskarmellósi (E 468).

Lýsing á útliti Modigraf og pakkningastærðir

Modigraf mixtúrukynni, dreifa er hvítt mixtúrukynni sem er afgreitt í skammtapokum.

Pakkningar sem innihalda 50 skammtapoka eru fáanlegar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

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

Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir takrólímus (til altækrar notkunar) eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um tilvik Kaposi-sarkmeins úr klínískum rannsóknargögnum, heimildum og tilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal tilvikum um náið tímabundið samhengi og einhverjum tilvikum sem leiddu til dauða, og með hliðsjón af líklegum verkunarhætti, telur PRAC að orsakasamhengi milli takrólímus til altækrar notkunar og Kaposi-sarkmeins sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda takrólímus til altækrar notkunar til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir takrólímus (til altækrar notkunar) telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda takrólímus (til altækrar notkunar), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins (eins eða fleiri) skuli breytt.