

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai
Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai

Kiekviename paketyje yra 0,2 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekviename paketyje yra 94,7 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai

Kiekviename paketyje yra 1 mg takrolimuzo (*tacrolimusum*) (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekviename paketyje yra 473 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai.
Baltos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Alogeninio inkstų, kepenų arba širdies transplantato atmetimo profilaktika suaugusiems žmonėms, vaikams ir paaugliams.

Suaugusių žmonių, vaikų ir paauglių alogeninio transplantato atmetimo, atsparaus kitiems imunosupresantams, gydymas.

Suaugusiųjų ir vaikų, kuriems persodinti donoro inkstai, kepenys ar širdis, transplantato atmetimo profilaktikai.

Suaugusiųjų ir vaikų alotransplantato atmetimo reakcijai, atspariai kitiems imunitetą slopinantiems preparatams, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šio vaistinio preparato skiri ir skatinti keisti imunosupresinį gydymą galima tik gydytojams, turintiems imunosupresinio gydymo ir pacientų po organo persodinimo gydymo patirties. Modigraf yra granuliuoto takrolimuzo farmacinė forma, skirta vartoti du kartus per parą. Gydymą Modigraf turi atidžiai stebėti tinkamą kvalifikaciją ir įrangą turintis personalas.

Dozavimas

Žemiau nurodytos pradinės vaistinio preparato dozės yra tik gairės. Modigraf paprastai gydoma kartu su kitais imunosupresantais pradinio pooperacinio periodu. Dozė gali skirtis priklausomai nuo pasirinktos imunosupresinio gydymo schemos. Modigraf dozavimas pirmiausia turi būti paremtas klinikiniu atmetimo įvertinimu ir toleravimu, kurie kiekvienam pacientui nustatomi atsižvelgiant į kraujo tyrimų duomenis (žr. toliau „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“). Atsiradus neabejotinų klinikinių atmetimo požymių, svarstyti imunosupresinio gydymo keitimą.

Pirmas dvi savaites po organo persodinimo rekomenduojama atidžiai ir dažnai matuoti mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje tam, kad būtų užtikrinta pakankama ekspozicija veikliajai medžiagai ankstyvuoju periodu po transplantacijos. Kadangi takrolimuzo klirensas yra nedidelis, po Modigraf dozės koregavimo gali praeiti kelios dienos, kol nusistovės pusiausvyrinė koncentracija (žr. toliau „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“ ir 5.2 skyrių).

Gydymo Modigraf negalima keisti gydymu pailginto atpalaidavimo kapsulėmis (Advagraf), kadangi negalima atmesti kliniškai reikšmingų šių dviejų farmacinių formų biologinio prieinamumo skirtumų. Paprastai neapdairus, netyčinis ar gydytojų neprižiūrint atliktas greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinės formos pakeitimas kita yra nesaugus. Jis dėl kliniškai reikšmingų sisteminės takrolimuzo ekspozicijos skirtumų gali lemti transplantato atmetimą ar didinti nepageidaujamo poveikio, įskaitant nepakankamą arba per stiprią imunosupresiją, pasireiškimo dažnį. Pacientus reikia gydyti viena farmacine takrolizuzo forma, laikantis atitinkamo dozavimo režimo. Farmacinę formą ar dozavimo režimą galima keisti tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pakeitus vieną farmacinę formą kita, reikia stebėti klinikinį vaistinio preparato poveikį ir koreguoti jo dozę, kad būtų palaikoma sisteminė takrolimuzo ekspozicija.

Inksto transplantato atmetimo profilaktika

Suaugusiesiems

Gydyti geriamu Modigraf reikia pradėti nuo 0,2-0,3 mg/kg kūno svorio paros dozės, kurią reikia gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare). Vaistiniu preparatu reikia pradėti gydyti per 24 valandas po operacijos pabaigos.

Jei dėl klinikinės paciento būklės gydyti geriamu preparatu negalima, reikia pradėti gydyti į veną leidžiamu preparatu (Prograf 5 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui): nepertraukiamai per 24 val. infuzuoti 0,05-0,1 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Vaikų populiacija

Pradinę geriamą 0,3 mg/kg kūno svorio paros dozę reikia skirti gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare). Jei dėl klinikinės paciento būklės gydyti geriamu preparatu negalima, reikia nepertraukiamai per 24 val. į veną infuzuoti pradinę 0,075-0,1 mg/kg kūno svorio paros dozę (Prograf 5 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui).

Dozės koregavimas potransplantaciniu laikotarpiu suaugusiems žmonėms, vaikams ir paaugliams

Potransplantaciniu laikotarpiu takrolimuzo dozė paprastai mažinama. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kai kuriais kartu vartojamais imunosupresantais ir palikti gydymą takrolimuzu ir dar vienu preparatu. Paciento būklei po transplantacijos pagerėjus, gali kisti takrolimuzo farmakokinetika, todėl vėl gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

Kepenų transplantato atmetimo profilaktika

Suaugusiesiems

Geriamu Modigraf reikia pradėti gydyti nuo 0,1-0,2 mg/kg kūno svorio paros dozės, kurią reikia gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare). Vaistiniu preparatu reikia pradėti gydyti praėjus maždaug 12 val. nuo operacijos pabaigos.

Jei dėl klinikinės paciento būklės gydyti geriamu preparatu negalima, reikia pradėti gydyti į veną leidžiamu preparatu (Prograf 5 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui): nepertraukiamai per 24 val. infuzuoti 0,01-0,05 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Vaikų populiacija

Pradinę geriamą 0,3 mg/kg kūno svorio paros dozę reikia skirti gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare). Jei dėl klinikinės paciento būklės gydyti geriamu preparatu negalima, reikia nepertraukiamai per 24 val. į veną infuzuoti pradinę 0,05 mg/kg kūno svorio paros dozę (Prograf 5 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui).

Dozės koregavimas potransplantaciniu laikotarpiu suaugusiems žmonėms, vaikams ir paaugliams
Potransplantaciniu laikotarpiu takrolimuzo dozė paprastai mažinama. Kai kuriais atvejais galima nutraukti gydymą kitais kartu vartojamais imunosupresantais ir gydyti tik takrolimuzu. Paciento būklei po transplantacijos pagerėjus, gali kisti takrolimuzo farmakokinetika, todėl vėl gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

Širdies transplantato atmetimo profilaktika

Suaugusiesiems

Modigraf galima gydyti kartu su antikūnų indukcija (sudaromos sąlygas vėlesnei gydymo takrolimuzu pradžiai) arba be antikūnų indukcijos, jeigu klinikinė paciento būklė yra stabili.

Po antikūnų indukcijos geriamu Modigraf reikia pradėti gydyti nuo 0,075 mg/kg kūno svorio paros dozės, kurią reikia gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare). Vaistiniu preparatu reikia pradėti gydyti per 5 dienas po operacijos pabaigos, kai tik klinikinė paciento būklė tampa stabili. Jei dėl klinikinės paciento būklės gydyti geriamu preparatu negalima, reikia pradėti gydyti į veną leidžiamu preparatu (Prograf 5 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui): nepertraukiamai per 24 val. infuzuoti 0,01-0,02 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Paskelbtas alternatyvus gydymo būdas, kai geriamu takrolimuzu buvo pradėta gydyti per 12 valandų po transplantacijos. Toks gydymas buvo skiriamas pacientams, kuriems nebuvo organų sutrikimų (pvz., inkstų veiklos sutrikimų). Tokiu atveju pradinė 2-4 mg geriamo takrolimuzo paros dozė buvo derinama su mikofenolato mofetiliu ir kortikosteroidais arba su sirolimuzu ir kortikosteroidais.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai po širdies transplantacijos takrolimuzu buvo gydyti kartu su antikūnų indukcija arba be jos.

Pacientams, kuriems antikūnų indukcija netaikoma, o gydymas takrolimuzu pradedamas jo leidžiant į veną, rekomenduojama pradinė paros dozė yra 0,03-0,05 mg/kg kūno svorio (Prograf 5 mg/ml koncentratu infuziniam tirpalui), kuri nepertraukiamai infuzuojama per 24 valandas, kad visame kraujyje atsirastų 15-25 nanogramų/ml takrolimuzo koncentracija. Kai tik kliniškai įmanoma, reikia pereiti prie geriamojo preparato vartojimo. Pirmoji geriamojo preparato paros dozė turi būti 0,3 mg/kg kūno svorio. Ja reikia pradėti gydyti praėjus 8-12 val. po gydymo į veną leidžiamu preparatu nutraukimo.

Jeigu geriamu Modigraf pradedama gydyti po antikūnų indukcijos, rekomenduojama pradinė paros dozė yra 0,1-0,3 mg/kg kūno svorio, kuri lygiomis dalimis geriama per du kartus (pvz., ryte ir vakare).

Dozės koregavimas potransplantaciniu laikotarpiu suaugusiems žmonėms, vaikams ir paaugliams

Potransplantaciniu laikotarpiu takrolimuzo dozė paprastai mažinama. Paciento būklei po transplantacijos pagerėjus, gali kisti takrolimuzo farmakokinetika, todėl vėl gali prireikti koreguoti vaistinio preparato dozę.

Modigraf ir Prograf takrolimuzo preparatų vartojimo keitimas

Sveikų savanorių organizme po vienkartinės Modigraf dozės pavartojimo sisteminė takrolimuzo ekspozicija (AUC) buvo maždaug 18 % didesnė nei po vienkartinės Prograf kapsulių dozės. Duomenų apie Modigraf granulių saugumą kritinės būklės pacientams, šio preparato laikinai vartojantiems vietoj Prograf ar Advagraf, nėra.

Jeigu stabilios būklės alogeninio transplantanto recipientams, kuriems taikomas palaikomasis gydymas Modigraf granulėmis, gydymą reikia keisti Prograf kapsulėmis, tai reikia keisti paros dozių santykiu 1:1 mg:mg. Jeigu pakeisti visiškai vienoda doze neįmanoma, apskaičiuotą bendrą Prograf paros dozę reikia apvalinti iki galimos artimiausios dozės ir tokiu atveju didesniąją dozės dalį skirti gerti ryte, o mažesniąją vakare.

Gydymą Prograf kapsulėmis keičiant gydymu Modigraf granulėmis, būtų geriau, kad bendra Modigraf paros dozė būtų lygi anksčiau vartotai bendrai Prograf paros dozei. Jeigu pakeisti visiškai vienoda doze neįmanoma, apskaičiuotą bendrą Modigraf paros dozę reikia apvalinti iki galimos artimiausios dozės, kurią įmanoma dozuoti 0,2 mg ar 1 mg paketėliais.

Bendrą Modigraf granulių paros dozę reikia skirti gerti lygiomis dalimis per du kartus. Jeigu paros dozės neįmanoma padalyti į dvi lygias dalis, tuomet didesniąją dozės dalį reikia skirti gerti ryte, o mažesniąją vakare. Negalima vartoti tik dalies Modigraf paketėlyje esančio preparato kiekio.

Pavyzdys. Bendrą Prograf kapsulių paros dozę pacientas vartojo taip: 1 mg ryte ir 0,5 mg vakare. Pakeitus gydymą, bendrą Modigraf 1,4 mg paros dozę, padalytą į dvi dalis, vartojo taip: 0,8 mg ryte ir 0,6 mg vakare.

Mažiausią takrolimuzo koncentraciją reikia nustatyti prieš keičiant vaistinį preparatą ir per vieną savaitę po pakeitimo. Dozę reikia koreguoti taip, kad būtų palaikoma panaši sisteminė ekspozicija.

Gydymo ciklosporinu keitimas gydymu takrolimuzu

Gydymą, kurio pagrindas yra ciklosporinas, keisti gydymu, kurio pagrindas yra takrolimuzas, reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Gydyti ciklosporino ir takrolimuzo deriniu nerekomenduojama. Gydymą takrolimuzu reikia pradėti nustačius ciklosporino koncentraciją kraujyje ir įvertinus klinikinę paciento būklę. Jei ciklosporino koncentracija kraujyje yra padidėjusi, gydymą vaistiniu preparatu reikia atidėti. Nusistovėjusia praktika gydymas, kurio pagrindas yra takrolimuzas, buvo pradedamas taikyti praėjus 12-24 val. po ciklosporino vartojimo nutraukimo. Gydymą pakeitus, reikia tęsti ciklosporino koncentracijos kraujyje tyrimą, nes gali būti pakitęs jo klirensas.

Alogeninio transplantato atmetimo gydymas

Atmetimo epizodams gydyti buvo vartotos didesnės takrolimuzo dozės, papildomas gydymas kortikosteroidais ir trumpi gydymo monokloniniais ar polikloniniais antikūnais kursai. Pasireiškus toksinio poveikio požymiams, pvz., sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms (žr. 4.8 skyrių), Modigraf dozę gali tekti mažinti.

Alogeninio transplantato atmetimo gydymas po inkstų ar kepenų transplantacijos suaugusiems žmonėms, vaikams ir paaugliams

Gydymą kitais imunosupresantais keičiant gydymu 2 kartus per parą geriamu Modigraf, gydyti reikia pradėti pradine geriamo doze, kuri rekomenduojama pirminei imunosupresijai.

Alogeninio transplantato atmetimo gydymas po širdies transplantacijos suaugusiems žmonėms, vaikams ir paaugliams

Suaugusiems pacientams ankstesnį gydymą keičiant gydymu Modigraf, pradinę geriamą 0,15 mg/kg kūno svorio paros dozę reikia skirti gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare). Vaikams ir paaugliams ankstesnį gydymą keičiant gydymu takrolimuzu, pradinę geriamą 0,2-0,3 mg/kg kūno svorio paros dozę reikia skirti gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare).

Alogeninio transplantato atmetimo gydymas po kitų organų alogeninių transplantantų transplantacijos

Rekomenduojamas dozavimas po plaučių, kasos ar žarnų transplantacijos yra paremtas negausiais žvalgomųjų klinikinių tyrimų, kurių metu buvo gydoma Prograf, duomenimis. Pacientai po plaučių transplantacijos gėrė pradinę 0,1-0,15 mg/kg kūno svorio Prograf paros dozę, po kasos transplantacijos – pradinę 0,2 mg/kg kūno svorio paros dozę, po žarnynų transplantacijos – pradinę 0,3 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas

Dozavimą pirmiausiai reikia paremti klinikiniu atmetimo įvertinimu ir toleravimu, kurie kiekvienam pacientui nustatomi atsižvelgiant į mažiausios takrolimuzo koncentracijos kraujyje tyrimų duomenis.

Parinkti geriausią dozavimą padeda takrolimuzo koncentracijos kraujyje nustatymas keliais imunologiniais tyrimais. Publikuotus koncentracijos duomenis lyginti su gydomo ligonio duomenimis reikia atsargiai ir žinant naudotus tyrimo metodus. Dabartinėje medicinos praktikoje koncentracija kraujyje matuojama imunologiniais tyrimo metodais. Priklausomybė tarp takrolimuzo mažiausios koncentracijos (C_{12}) ir jo sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-12}) yra panaši po abiejų farmacinių formų, t. y. Modigraf granulių ir Prograf kapsulių, pavartojimo.

Takrolimuzo mažiausia koncentracija kraujyje turi būti kontroliuojama potransplantaciniu laikotarpiu. Takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus maždaug 12 valandų po Modigraf granulių pavartojimo, kaip tik prieš kitą dozę. Rekomenduojama pirmosiomis 2 savaitėmis po transplantacijos dažnai matuoti mažiausią koncentraciją kraujyje, o palaikomojo gydymo metu ją tirti periodiškai. Ankstyvuotu potransplantaciniu laikotarpiu mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje reikia tirti mažiausiai du kartus per savaitę ir reguliariai palaikomojo gydymo metu. Be to, atidžiai mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje reikia matuoti, kai pasireiškia klinikinių toksinio poveikio arba ūminio atmetimo požymių, taip pat pakeitus gydymą Modigraf granulėmis gydymu Prograf kapsulėmis, pakeitus dozę arba imunosupresinio gydymo schemą ar pradėjus kartu gydyti vaistiniais preparatais, kurie gali keisti takrolimuzo koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių). Vaistinio preparato koncentracijos kraujyje tyrimo dažnis turi būti paremtas klinikiniu poreikiu. Kadangi takrolimuzas yra medžiaga, kurios klirensas yra mažas, koregavus Modigraf dozę, gali prireikti kelių dienų kol nusistovės tikslinė pusiausvyrinė koncentracija kraujyje (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad dauguma pacientų gali būti sėkmingai gydomi, mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje palaikant mažesnę kaip 20 nanogramų/ml. Vertinant koncentraciją kraujyje, būtina atsižvelgti į klinikinę paciento būklę. Nusistovėjusia klinikoje praktikoje, mažiausia koncentracija visame kraujyje ankstyvuotu potransplantaciniu laikotarpiu po kepenų persodinimo dažniausiai būdavo palaikoma 5-20 nanogramų/ml, po inkstų ir širdies persodinimo – 10–20 nanogramų/ml. Vėliau, palaikomojo gydymo laikotarpiu koncentracija kraujyje po kepenų, inkstų ar širdies persodinimo būdavo palaikoma 5-15 nanogramų/ml.

Ypatingos populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimas

Norint išlaikyti numatytą rekomenduojamą mažiausią takrolimuzo koncentraciją kraujyje, esant sunkiam kepenų veiklos sutrikimui, dozę gali prireikti mažinti.

Inkstų veiklos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija neturi reikšmės takrolimuzo farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių), dozę koreguoti nebūtina. Vis dėlto, atsižvelgiant į takrolimuzo nefrotoksinio poveikio galimybę, patariama atidžiai kontroliuoti inkstų funkciją (įskaitant kreatinino koncentracijos kraujyje tyrimą, kreatinino klirensą apskaičiavimą, išsiskiriančio šlapimo kiekio matavimą).

Rasė

Palyginti su europidų rase, juodaodžiams pacientams gali reikėti didesnių takrolimuzo dozių, kad mažiausiai koncentracija kraujyje būtų panaši.

Lytis

Nėra duomenų rodančių, kad vyrams ir moterims reikėtų skirtingų dozių, kad mažiausia koncentracija kraujyje būtų panaši.

Senyvi pacientai

Kol kas nėra gauta jokių duomenų, rodančių, kad vyresnio amžiaus žmonėms reikėtų koreguoti dozavimą.

Vaikų populiacija

Paprastai vaikams ir paaugliams reikia skirti 1,5-2 kartus didesnę dozę nei suaugusiems, kad mažiausia koncentracija kraujyje būtų panaši.

Vartojimo metodas

Paprastai gydyti pradedama geriamaisiais takrolimuzo preparatais. Prireikus gydymą takrolimuzu galima pradėti vandenyje suspenduotomis Modigraf granulėmis, instiliuojamomis pro nosinį skrandžio zondą.

Rekomenduojama Modigraf paros dozę gerti lygiomis dalimis per du kartus (pvz., ryte ir vakare).

Kad vaistinio preparato absorbcija būtų maksimali, Modigraf granulių paprastai reikia gerti nevalgius arba likus bent 1 valandai iki valgio arba praėjus mažiausiai 2-3 valandoms po jo (žr. 5.2 skyrių).

Reikiama preparato dozė apskaičiuojama atsižvelgiant į paciento kūno svorį, gydoma mažiausiu galimu paketėlių skaičiumi. Gaminant taurelėje suspensiją (ne daugiau kaip 50 ml priklausomai nuo kūno svorio), 1 mg takrolimuzo reikia praskiesti 2 ml vandens (kambario temperatūros). Negalima naudoti priemonių, kurių sudėtyje yra polivinilchlorido (PVC) (žr. 6.2 skyrių). Granulės suberiamos į vandenį ir išmaišoma. Norint ištuštinti paketėlį, nerekomenduojama naudoti kokių nors skysčių ar kitų priemonių. Suspensiją galima ištraukti švirkštu arba pacientas ją gali tiesiogiai išgerti. Suspensiją išgėrus, taurelę reikia vieną kartą praskalauti tokiu pačiu vandens kiekiu ir gautą tirpalą duoti pacientui išgerti. Paruoštą suspensiją reikia vartoti nedelsiant.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas takrolimuzui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Padidėjęs jautrumas kitiems makrolidams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Duomenų apie Modigraf granulių saugumą kritinės būklės pacientams, šio preparato laikinai vartojantiems vietoj Prograf ar Advagraf, nėra.

Gydymą Modigraf keisti gydymu Advagraf negalima, kadangi negalima atmesti kliniškai reikšmingų šių dviejų farmacinių formų biologinio prieinamumo skirtumų. Pastebėta vaistinio preparato vartojimo klaidų, įskaitant neapdairų, netyčinį ar gydytojui neprižiūrint atliktą greito atpalaidavimo ar pailginto atpalaidavimo takrolimuzo farmacinių formų pakeitimą. Dėl to pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant transplantato atmetimą, arba kitokių nepageidaujamų reakcijų, kurios galėjo būti arba nepakankamos, arba per didelės takrolimuzo ekspozicijos pasekmė. Pacientus reikia gydyti viena farmacine takrolimuzo forma, laikantis atitinkamo paros dozavimo režimo. Farmacinę formą ar dozavimo režimą galima keisti tik atidžiai prižiūrint patirties transplantacijos srityje turinčiam specialistui (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pradiniu potransplantaciniu periodu paprastai reikia stebėti kraujospūdį, EKG, neurologinę ir vizualinę organizmo būklę, gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius, elektrolitų koncentraciją kraujyje (ypač kalio), kepenų ir inkstų funkcijos tyrimo duomenis, kraujo parametrus, krešumo rodiklius, baltymo kiekį kraujo plazmoje. Pastebėjus kliniškai reikšmingų pokyčių, svarstytinas imunosupresinio gydymo tikslinimas.

Medžiagos, su kuriomis galima sąveika

Dėl galimos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos, sukeliančios sunkių nepageidaujamų reakcijų (įskaitant atmetimą ar toksiškumą), CYP3A4 inhibitorius ar induktorius kartu su takrolimuzu galima skirti tik pasitarus su transplantacijos specialistu (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Kartu vartojant CYP3A4 inhibitorius gali padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje, o tai gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant toksinį poveikį inkstams, nervų sistemai ir QT intervalo pailgėjimą. Rekomenduojama vengti kartu su takrolimuzu vartoti stiprių CYP3A4 inhibitorių (tokių kaip ritonaviras, kobicistatas, ketokonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, vorikonazolas, telitromicinas, klaritromicinas ar josamicinas). Jei to negalima išvengti, reikia nuo pat pirmųjų kelių vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint transplantacijos specialistui ir prireikus koreguoti jo dozę, kad būtų išlaikyta panaši takrolimuzo ekspozicija. Taip pat reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG (įskaitant QT intervalą) ir klinikinę paciento būklę. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į kiekvieno paciento individualią situaciją. Gydymo pradžioje gali tekti iškart sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Nutraukus CYP3A4 inhibitorių vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir jo koncentracija kraujyje gali pasiekti subterapinį lygį, todėl tai atlikti būtina transplantacijos specialistui atidžiai stebint ir prižiūrint.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant CYP3A4 induktorius gali sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir padidėti transplantato atmetimo rizika. Rekomenduojama vengti kartu su takrolimuzu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių (tokių kaip rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas). Jei to negalima išvengti, reikia nuo pat pirmųjų kelių vartojimo kartu dienų dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint transplantacijos specialistui ir prireikus koreguoti takrolimuzo dozę, kad būtų palaikoma panaši takrolimuzo ekspozicija. Taip pat reikia atidžiai stebėti transplantato funkciją (žr. 4.5 skyrių).

Nutraukus CYP3A4 induktorių vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir jo koncentracija kraujyje gali pasiekti supratėrinį lygį, todėl tai atlikti būtina transplantacijos specialistui atidžiai stebint ir prižiūrint.

P-glikoproteinas

Takrolimuzą kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina P-glikoproteiną, reikia vartoti atsargiai, nes gali padidėti takrolimuzo koncentracija. Reikia atidžiai stebėti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir paciento klinikinę būklę. Gali tekti koreguoti takrolimuzo dozę (žr. 4.5 skyrių).

Augaliniai preparatai

Vartojant Modigraf reikia vengti augalinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) ir kitų augalinių preparatų, nes dėl sąveikos gali arba sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir terapinis takrolimuzo poveikis, arba padidėti takrolimuzo koncentracija kraujyje ir takrolimuzo toksiškumo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Kitos sąveikos

Reikia vengti kartu vartoti ciklosporino ir takrolimuzo. Pirmą ciklosporinu gydytiems pacientams takrolimuzo reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Reikia vengti vartoti daug kalio ar kalį organizme sulaikančių diuretikų (žr. 4.5 skyrių).

Takrolimuzą derinant su vaistiniais preparatais, sukeliančiais toksinį poveikį nervų sistemai, šio poveikio rizika gali padidėti (žr. 4.5 skyrių).

Vakcinacija

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją ir gydymo takrolimuzu metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis.

Toksinis poveikis inkstams

Pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija, takrolimuzo vartojimas gali sutrikdyti inkstų funkciją. Ūminis inkstų funkcijos sutrikimas be aktyvios intervencijos gali progresuoti į lėtinį inkstų nepakankamumą. Pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti, nes gali reikėti sumažinti takrolimuzo dozę. Toksinio poveikio inkstams rizika gali padidėti, kai takrolimuzas skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, siejamais su toksiniu poveikiu inkstams (žr. 4.5 skyrių). Reikia vengti takrolimuzą vartoti su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti toksinį poveikį inkstams. Kai negalima išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu, reikia atidžiai stebėti takrolimuzo mažiausią koncentraciją kraujyje ir inkstų funkciją, o pasireiškus toksiniam poveikiui inkstams, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie virškinimo trakto prakiurimą takrolimuzu gydomiems pacientams. Kadangi virškinimo trakto prakiurimas yra kliniškai reikšmingas reiškinys, galintis sukelti sunkią būklę ar net pavojų gyvybei, pasireiškus įtartiniams simptomams ar požymiams būtina nedelsiant apgalvoti reikiamą gydymą.

Kadangi viduriuojant takrolimuzo koncentracija kraujyje gali reikšmingai kisti, viduriavimo periodu rekomenduojama papildomai matuoti takrolimuzo koncentraciją kraujyje.

Širdies sutrikimai

Retais atvejais stebėtos širdies skilvelių arba pertvaros hipertrofija, vertinta kaip kardiomiopatija. Dažniausiai tai buvo laikini pakitimai, pasireiškę tada, kai mažiausia takrolimuzo koncentracija kraujyje buvo daug didesnė už didžiausią rekomenduojamą jos reikšmę. Pastebėta, kad kiti šių klinikinių būklių riziką didinantys veiksniai yra prieš pradedant gydyti esama širdies liga, kortikosteroidų vartojimas, hipertenzija, inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas, infekcinės ligos, per didelis skysčių kiekis, patinimas. Todėl didelės rizikos pacientus, ypač mažus vaikus bei didelėmis imunosupresantų dozėmis gydomus pacientus, reikia stebėti, atliekant echokardiografiją ar EKG iki transplantacijos operacijos ir po jos (pvz., iš pradžių po 3 mėn., vėliau po 9-12 mėn.). Nustačius pakitimų, reikia mažinti Modigraf dozę arba keisti jį kitais imunosupresantais. Takrolimuzas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir gali sukelti *Torsades de pointes*. Reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių QT intervalo pailgėjimui, įskaitant pacientus, kuriems asmeniškai arba jų kraujo giminaičiams yra buvę QT intervalo pailgėjimo, stazinio širdies nepakankamumo, bradikardijos ir elektrolitų sutrikimo atvejų. Be to, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatytas arba įtariamas ilgo QT intervalo sindromas arba įgytas QT intervalo pailgėjimas, arba pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QT intervalą, sukelti elektrolitų sutrikimus ar didinti takrolimuzo ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Limfoproliferaciniai sutrikimai ir piktybinės ligos

Pastebėta, kad takrolimuzu gydomiems pacientams pasireiškia su *Epstein-Barr* virusu (EBV) susijusios limfoproliferacinės ligos ir kitos piktybinės ligos, įskaitant odos vėžį ir Kapoši (*Kaposi*) sarkomą (žr. 4.8 skyrių). Derinant su imunosupresantais, pvz., antilimfocitiniais antikūnais (pvz., basiliksimumu, daklizimumu), didėja su EBV susijusių limfoproliferacinių ligų rizika. Pacientams, kurių organizme nėra EBV – viruso kapsidės antigeno (VKA), yra didesnė limfoproliferacinių ligų pasireiškimo rizika. Todėl šiai pacientų grupei, prieš pradedant gydymą Modigraf, reikia nustatyti EBV-VKA serologiją. Gydymo metu rekomenduojama atidžiai stebėti EBV-PCR. EBV-PCR gali išlikti teigiamas kelis mėnesius, tai savaime nerodo limfoproliferacinės ligos ar limfomos.

Gauta pranešimų apie takrolimuzu gydomiems pacientams pasireiškusius Kapoši sarkomos atvejus, įskaitant atvejus, kai pasireiškė agresyvi ligos forma ir atvejus, pasibaigusius mirtimi. Kai kuriais atvejais sumažinus imunosupresijos intensyvumą buvo pastebėta Kapoši sarkomos regresija.

Kaip ir vartojant kitus imunitetą slopinančius vaistinius preparatus, siekiant išvengti piktybinių odos pakitimų, reikia vengti saulės ir ultravioletinių spindulių – dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, naudoti priemones, turinčias didelį apsaugos nuo saulės koeficientą.

Antrinio vėžio rizika, kaip ir gydymo kitais stipriais imunosupresantais metu, nežinoma.

Infekcijos, įskaitant oportunistines infekcijas

Pacientams, gydomiems imunosupresantais, įskaitant Modigraf, yra padidėjusi infekcijų, įskaitant oportunistinių infekcijų (bakterijų, grybelių, virusų ir pirmuonių), tokių kaip citomegaloviruso CMV sukelta infekcija, BK viruso sukeliamą nefropatiją bei JC viruso sukeliamą progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PML), rizika. Pacientams taip pat yra padidėjusi virusinio hepatito infekcijų rizika (pvz., hepatito B ir C viruso reaktyvacija ir *de novo* infekcija, taip pat hepatitas E, kuris gali pereiti į lėtinį). Šios infekcinės ligos dažnai yra susijusios su stipria bendra imunosupresija ir gali lemti sunkias arba mirtinas būkles, įskaitant transplantato atmetimą. Tai turi turėti omenyje gydytojas, nustatydamas diagnozę pacientams, kuriems sukelta imunosupresija ir kuriems pablogėjo kepenų ar inkstų funkcija arba atsirado neurologinių simptomų. Prevencija ir valdymas turi būti atliekami remiantis atitinkamomis klinikinėmis gairėmis.

Užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromas (UGES)

Pastebėta, kad pacientams, gydomiems takrolimuzu, išsivystė užpakalinės praeinančiosios encefalopatijos sindromas (UPES). Jei takrolimuzu gydomiems pacientams atsiranda simptomų, būdingų UPES, pvz., galvos skausmas, psichikos pokyčiai, traukulių, regėjimo sutrikimų, reikia atlikti radiologinį tyrimą (pvz., MRT). Diagnozuojant UPES, patartina tinkamai kontroliuoti kraujospūdį ir

traukulius bei nedelsiant nutraukti sisteminį takrolimuzo vartojimą. Jeigu taikomos tinkamos gydymo priemonės, dauguma pacientų visiškai pasveiksta.

Akių sutrikimai

Buvo pranešta apie pacientams, gydytiems takrolimuzu, pasireiškusius akių sutrikimus, kurie kartais progresavo iki regos netekimo. Kai kuriais atvejais buvo pranešta apie sutrikimų išnykimą gydymą pakeitus alternatyvia imunosupresija. Pacientus reikia įspėti, kad jie praneštų, jei pasikeistų regėjimo aštrumas, spalvinis matymas, atsirastų neryškus matymas ar regos lauko defektai. Tokiais atvejais rekomenduojama greitai įvertinti būklę ir, jei reikia, nukreipti pas oftalmologą.

Trombinė mikroangiopatija (TMA) (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą (HUS) ir trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP)

Pacientams, kuriems pasireiškia hemolizinė anemija, trombocitopenija, nuovargis, nepastovios neurologinės būsenos požymiai, inkstų funkcijos sutrikimas ir karščiavimas, reikia apsvarstyti TMA diagnozę, įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP) ir hemolizinį ureminį sindromą (HUS), kartais sukeliantį inkstų nepakankamumą arba mirtį. Jei diagnozuojama TMA, būtinas skubus gydymas, ir gydytojas turėtų apsvarstyti, ar nutraukti takrolimuzo vartojimą.

Takrolimuzą vartojant kartu su žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi (pvz., sirolimuzu, everolimuzu), gali padidėti trombinės mikroangiopatijos (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą ir trombinę trombocitopeninę purpurą) rizika.

Gryna eritropoezės ląstelių aplazija (eritroblastopenija)

Pranešta apie pacientams, gydytiems takrolimuzu, pasireiškusius grynos eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejus. Visiems pacientams buvo GELA rizikos veiksnių, pavyzdžiui, B19 parvovirusų infekcija, gretutinė liga arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, susiję su GELA.

Ypatingos populiacijos

Ne europidų rasės asmenų, ir pacientų, kuriems padidėjusi imunologinių sutrikimų, pvz., kartotinės transplantacijos, į panelę reaguojančių antikūnų nustatymo (angl. PRA), rizika, gydymo patirtis yra ribota.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozę gali prireikti mažinti (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Kadangi Modigraf granulių sudėtyje yra laktozės, šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Šio vaistinio preparato paketyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metabolinės sąveikos

Sisteminio būdu vartojamas takrolimuzas metabolizuojamas veikiant kepenų fermentui CYP3A4. Be to, yra įrodymų, kad veikiant CYP3A4, metabolizmas vyksta ir virškinamajame trakte – žarnų sienelėje. Kartu su takrolimuzu vartojami vaistiniai arba augaliniai preparatai, slopinantys arba aktyvinantys CYP3A4, gali veikti takrolimuzo metabolizmą, didinti ar mažinti jo koncentraciją kraujyje. Nutraukus tokių vaistinių ar augalinių preparatų vartojimą taip pat gali pakisti takrolimuzo metabolizmo greitis ir takrolimuzo koncentracija kraujyje.

Farmakokinetikos tyrimų metu nustatyta, kad takrolimuzą skiriant kartu su CYP3A4 inhibitoriais jo koncentracija kraujyje daugiausiai didėja dėl to, kad padidėja išgerto takrolimuzo biologinis prieinamumas, nes slopinamas metabolizmas virškinimo trakte. Poveikis kepenų klirensui mažesnis.

Kartu su takrolimuzu vartojant medžiagų, galinčių keisti CYP3A4 metabolizmą, primygtinai rekomenduojama dažnai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje prižiūrint patrties transplantacijos srityje turinčiam specialistui, taip pat vertinti transplantato funkciją, QT intervalo pailgėjimą (EKG

būdu), inkstų funkciją bei tai, ar nepasireiškė kitokių nepageidaujamų poveikių, įskaitant toksinį poveikį nervų sistemai (rekomenduojama prireikus koreguoti takrolimuzo dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą, kad jo ekspozicija išliktų panaši, žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Panašiai reikia atidžiai stebėti pacientus, kurie takrolimuzą vartoja kartu su keliomis CYP3A4 veikiančiomis medžiagomis, nes jos gali sustiprinti arba sumažinti CYP3A4 poveikį takrolimuzo ekspozicijai.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį takrolimuzui, išvardyti toliau pateiktoje lentelėje. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos pavyzdžiai nėra visa apimantys ar išsamūs, todėl reikia vadovautis kiekvieno kartu su takrolimuzu skiriamo vaistinio preparato dokumentacijoje pateikiama informacija apie metabolizmo būdus, sąveikos kelius, galimą riziką ir konkrečius veiksmus, kurių reikia imtis juos skiriant kartu.

Vaistiniai preparatai, turintys poveikį takrolimuzui

Vaistinio preparato / medžiagos klasė arba pavadinimas	Vaistinių preparatų sąveikos poveikis	Rekomendacijos dėl skyrimo kartu
Greipfrutai arba greipfrutų sultys	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksiškumo nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką [žr. 4.4 skyrių].	Vengti vartoti greipfrutus ar greipfrutų sultis
Ciklosporinas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje. Be to, galimas sinergistinis/ papildomas toksinis poveikis inkstams.	Vengti kartu vartoti ciklosporiną ir takrolimuzą [žr. 4.4 skyrių].
Vaistiniai preparatai, pasižymintys toksiniu poveikiu inkstams ar nervų sistemai: aminoglikozidai, girazės inhibitoriai, vankomicinas, sulfametoksazolo ir trimetoprimo derinys, NVPNU, gancikloviras, acikloviras, amfotericinas B, ibuprofenas, cidofoviras, foskarnetas	Gali sustiprinti takrolimuzo toksinį poveikį inkstams ar nervų sistemai.	Reikia vengti takrolimuzą vartoti su kitais vaistais, galinčiais sukelti toksinį poveikį inkstams. Kai negalima išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu, reikia tirti inkstų funkciją ir kitą nepageidaujamą poveikį bei prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę.
Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai: priešgrybeliniai preparatai (pvz., ketokonazolas, itraconazolas, posakonazolas, vorikonazolas), makrolidų grupės antibiotikai (pvz., telitromicinas, troleandomicinas, klaritromicinas, josamicinas), ŽIV proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras, nelfinaviras, sakvinaviras), HCV proteazės inhibitoriai (pvz., telapreviras,	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio inkstams, nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką, kurią būtina atidžiai stebėti [žr. 4.4 skyrių]. Gali pasireikšti greitas ir staigus takrolimuzo koncentracijos padidėjimas	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei negalima išvengti skyrimo kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, apsvarstykite galimybę praleisti takrolimuzo dozę tą dieną, kai pradedamas vartoti stiprus CYP3A4 inhibitorius. Kitą dieną atnaujinkite takrolimuzo vartojimą mažesne doze, atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją kraujyje. Reikia individualiai pritaikyti ir

bocepreviras, ir ombitasviro bei paritapreviro derinys su ritonaviru, vartojamas kartu su dasabuviru ar be jo), nefazodonas, farmakokinetikos stipriklis kobicistatas ir kinazės inhibitoriai idelalisibas ir ceritinibas. Taip pat nustatyta stipri sąveika su makrolidų grupės antibiotiku eritromicinu	jau per 1-3 vartojimo kartu dienas, net ir nedelsiant sumažinus takrolimuzo dozę. Bendra takrolimuzo ekspozicija gali padidėti > 5 kartus. Kartu skyrus ritonaviro derinius, takrolimuzo ekspozicija gali padidėti > 50 kartų. Takrolimuzo dozę gali reikėti sumažinti beveik visiems pacientams ir taip pat gali reikėti laikinai nutraukti takrolimuzo vartojimą. Užbaigus vartojimą kartu, poveikis takrolimuzo koncentracijai kraujyje gali išlikti kelias dienas.	pakoreguoti takrolimuzo dozės ir (arba) dozavimo dažnį, atsižvelgiant į mažiausią takrolimuzo koncentraciją, kurią reikia įvertinti gydymo pradžioje (pradedant nuo pirmųjų kelių vartojimo dienų) ir pakartotinai įvertinti gydymo CYP3A4 inhibitoriumi metu bei užbaigus gydymą. Baigus vartoti, reikiamą takrolimuzo dozę ir dozavimo dažnumą reikia nustatyti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją kraujyje. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Vidutinio stiprumo arba silpni CYP3A4 inhibitoriai: priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., flukonazolas, izavukonazolas, klotrimazolas, mikonazolas), makrolidų grupės antibiotikai (pvz., azitromicinas), kalcio kanalų blokatoriai (pvz., nifedipinas, nikardipinas, diltiazemas, verapamilis), amjodaronas, danazolis, etinilestradiolis, lansoprazolas, omeprazolas, HCV antivirusiniai vaistiniai preparatai elbasviras / grazopreviras ir glecapreviras / pibrentasviras, CMV antivirusinis vaistinis preparatas letermoviras, tirozino kinazės inhibitoriai nilotinibas, krizotinibas ir imatinibas bei augaliniai preparatai (kinų), kurių sudėtyje yra <i>Schisandra sphenanthera</i> ekstrakto	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką [žr. 4.4 skyrių]. Gali greitai padidėti takrolimuzo koncentracija.	Pradedant nuo pirmųjų vartojimo kartu dienų dažnai stebėti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje. Prireikus sumažinti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių]. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Tyrimais <i>in vitro</i> nustatyta, kad šios medžiagos yra galimi takrolimuzo metabolizmo inhibitoriai: bromokriptinas, kortizonas, dapsonas, ergotaminas, gestodenas, lidokainas, mefenitoinas, midazolamas, nilvadipinas, noretisteronas, chinidinas, tamoksifenas.	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką [žr. 4.4 skyrių].	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus sumažinti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių]. Atidžiai stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.

Stiprūs CYP3A4 induktoriai: rifampicinas, fenitoinas, karbamazepinas, apalutamidas, enzalutamidas, mitotanas arba jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>)	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką [žr. 4.4 skyrių]. Didžiausias poveikis takrolimuzo koncentracijai kraujyje gali pasireikšti praėjus 1-2 savaitėms nuo vartojimo kartu pradžios. Poveikis gali išlikti 1-2 savaites po gydymo pabaigos.	Rekomenduojama vengti vartoti kartu. Jei to negalima išvengti, pacientams gali reikėti padidinti takrolimuzo dozę. Reikia individualiai pritaikyti ir pakoreguoti takrolimuzo dozės ir (arba) dozavimo dažnį, atsižvelgiant į mažiausią takrolimuzo koncentraciją, kurią reikia įvertinti gydymo pradžioje, dažnai tirti gydymo metu (pradedant nuo pirmųjų kelių vartojimo dienų) ir pakartotinai įvertinti gydymo CYP3A4 induktoriaus pabaigoje. Užbaigus gydymą CYP3A4 induktoriaus gali reikėti palaipsniui pakoreguoti takrolimuzo dozę. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai: metamazolas, fenobarbitalis, izoniazidas, rifabutinas, efavirenas, etravirinas, nevirapinas; silpni CYP3A4 induktoriai: flukloksacilinas	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką [žr. 4.4 skyrių].	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių]. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Kaspofofunginas	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką. Sąveikos mechanizmas nėra patvirtintas.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių]. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Kanabidiolis (P-gp inhibitorius)	Gauta pranešimų, kad takrolimuzą vartojant kartu su kanabidioliu padidėjo takrolimuzo koncentracija kraujyje. Taip gali nutikti dėl žarnyno P-glikoproteino slopinimo, dėl kurio padidėja takrolimuzo biologinis įsisavinimas.	Takrolimuzą ir kanabidiolį kartu vartoti reikia atsargiai, atidžiai stebint, ar nepasireiškia šalutinis poveikis. Stebėkite takrolimuzo koncentraciją kraujyje viso gydymo metu ir prireikus koreguokite takrolimuzo dozę [žr. 4.2 ir 4.4 skyrius].
Vaistiniai preparatai, kurie pasižymi dideliu afinitetu plazmos baltymams, pvz.: NVPNU, geriamieji antikoagulantai ar geriamieji antidiabetiniai vaistiniai preparatai	Takrolimuzas ekstensyviai jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Dėl to reikia apsvarstyti galimą sąveiką su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios pasižymi dideliu afinitetu kraujo plazmos baltymams.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių].
Prokinetikai: metoklopramidas, cimetidinas ir magnio bei aliuminio hidroksidas	Gali padidinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti sunkių nepageidaujamų	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus sumažinti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių]. Atidžiai

	reakcijų (pvz., toksinio poveikio nervų sistemai, QT intervalo pailgėjimo) riziką.	stebėti inkstų funkciją, EKG dėl QT intervalo pailgėjimo ir kitą šalutinį poveikį.
Palaikomosios kortikosteroidų dozės	Gali sumažinti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir padidinti atmetimo riziką [žr. 4.4 skyrių].	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus padidinti takrolimuzo dozę [žr. 4.2 skyrių]. Atidžiai stebėti transplantato funkciją.
Didelė prednizolono arba metilprednizolono dozė	Kai skiriama ūminiam atmetimui gydyti, gali turėti įtakos takrolimuzo koncentracijai kraujyje (padidinti arba sumažinti).	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę.
Gydymas tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP)	Gali turėti įtakos takrolimuzo farmakokinetikai dėl kepenų funkcijos pokyčių, susijusių su HCV viruso klirensu gydymo TVAVP metu. Gali sumažėti takrolimuzo koncentracija kraujyje. Tačiau kai kurie CYP3A4 slopinantys TVAVP šį poveikį gali neutralizuoti arba lemti takrolimuzo koncentracijos kraujyje padidėjimą.	Tirti takrolimuzo mažiausią koncentraciją visame kraujyje ir prireikus pakoreguoti takrolimuzo dozę, kad būtų nuolat užtikrinamas veiksmingumas ir saugumas.

Takrolimuzą vartojant kartu su žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriumi (pvz., sirolimuzu, everolimuzu), gali padidėti trombinės mikroangiopatijos (įskaitant hemolizinį ureminį sindromą ir trombinę trombocitopeninę purpurą) riziką (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi gydymas takrolimuzu gali būti susijęs su hiperkalemija arba gali padidinti prieš gydymą buvusią hiperkalemiją, reikia vengti vartoti daug kalio arba kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., amilorido, triamtereno ar spironolaktono) (žr. 4.4 skyrių). Takrolimuzą kartu su kitais kalio kiekį serume didinančiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip trimetoprimas ir kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas) reikia vartoti atsargiai, nes žinoma, kad trimetoprimas veikia kaip kalį organizme sulaikantis diuretikas, toks kaip amiloridas. Rekomenduojama atidžiai stebėti kalio koncentraciją serume.

Takrolimuzo poveikis kitų vaistinių preparatų metabolizmui

Takrolimuzas yra žinomas CYP3A4 inhibitorius, todėl jo vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami veikiant CYP3A4, gali turėti įtakos šių vaistinių preparatų metabolizmui. Vartojant kartu su ciklosporinu, pailgėja ciklosporino pusinės eliminacijos laikas. Be to, galimas sinergetinis (papildomas) toksinis poveikis inkstams. Todėl ciklosporino ir takrolimuzo nepatariama vartoti kartu, o takrolimuzą vartojančius pacientus, kurie anksčiau gydėsi ciklosporinu, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Nustatyta, kad takrolimuzas didina fenitoino koncentraciją kraujyje.

Kadangi takrolimuzas gali mažinti steroidinių kontraceptikų klirensą ir dėl to didinti hormonų ekspoziciją, parinkti kontracepcijos priemones būtina itin atsargiai.

Apie takrolimuzo sąveiką su statiniais žinios yra ribotos. Klinikiniai duomenys rodo, kad vartojant takrolimuzą kartu su statiniais pastarųjų farmakokinetika žymiau nesikeičia.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzas gali mažinti pentobarbitalio ir fenazono klirensą bei ilginti jų pusinės eliminacijos laiką.

Mikofenolio rūgštis. Reikia imtis atsargumo priemonių keičiant kombinuotą gydymą ciklosporinu, kuris trikdo mikofenolio rūgšties enterohepatinę recirkuliaciją, kombinuotu gydymu takrolimuzu, kuris tokio poveikio neturi, nes tai gali sukelti mikofenolio rūgšties ekspozicijos pokyčių. Vaistiniai preparatai, trikdančys mikofenolio rūgšties enterohepatinį ciklą, gali sumažinti mikofenolio rūgšties kiekį kraujo plazmoje ir veiksmingumą. Gali būti reikalingas terapinis mikofenolio rūgšties stebėjimas keičiant gydymą ciklosporinu gydymu takrolimuzu ir atvirkščiai.

Imunosupresantai gali turėti įtakos organizmo atsakui į vakcinaciją, o gydymo takrolimuzu metu skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Reikia vengti skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Iš moterų tyrimų gauti duomenys rodo, kad takrolimuzas praeina per žmogaus placentą. Naujagimiams kyla hiperkalemijos rizika (pvz., 7,2 % naujagimių, t. y. 8 iš 111), kuri paprastai išnyksta savaime. Nėščioms moterims galima apsvarstyti skirti gydymą takrolimuzu, kai nėra saugesnės alternatyvos, ir kai gydymo nauda didesnė už galimą pavojų vaisiui. Jei vaistinio preparato buvo vartota nėštumo metu, patariama stebėti naujagimį dėl galimo nepageidaujamo takrolimuzo poveikio (ypač dėl poveikio inkstams).

Neintervencinio poregistracinio saugumo tyrimo rezultatai [EUPAS37025]

Poregistraciniame saugumo tyrime buvo išanalizuoti 2 905 nėštumai iš Tarptautinio nėštumo po atliktos transplantacijos registro (angl. *Transplant Pregnancy Registry International*, TPRI), siekiant įvertinti moterų, gydytų takrolimuzu (383 perspektyviai registruotos pacientės, iš kurių 247 pacientėms buvo atlikta inkstų transplantacija ir 136 pacientėms buvo atlikta kepenų transplantacija), ir moterų, kurios vartojo kitus imunosupresantus, nėštumo baigtis. Remiantis ribotais duomenimis (289 perspektyviai užregistruoti nėštumai, kurių 1-ąjį trimestrą buvo vartojama takrolimuzo), tyrimo rezultatai nerodė padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos. Tarp moterų, gydytų takrolimuzu, pastebėtas didesnis savaiminio persileidimo dažnis, palyginti su alternatyviais imunosupresantais gydytomis moterimis. Vertinant pacientės, kurioms buvo atlikta inkstų transplantacija, tarp moterų, gydytų takrolimuzu, taip pat dažniau nustatyta preeklampsija. Tačiau apskritai nepakanka įrodymų, kad būtų galima daryti išvadą apie šių padarinių riziką. Tarp pacienčių, kurioms buvo atlikta inkstų ir kepenų transplantacija ir kurios vartojo takrolimuzą, 45–55 % gyvų gimusių kūdikių buvo neišnešioti, o 75–85 % jų gimė normalaus svorio pagal gestacinį amžių. Panašūs rezultatai pastebėti ir vartojant kitus imunosupresantus, nors išvadų nebuvo galima padaryti dėl riboto įrodymų kiekio.

Žiurkėms ir triušiams toksinis takrolimuzo poveikis embrionui ir vaisiui nustatytas skiriant dozes, kurios sukėlė toksinį poveikį vaikingoms patelėms (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Žmonių stebėjimo duomenimis, takrolimuzo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Kadangi negalima atmesti kenksmingo poveikio naujagimiui, takrolimuzo vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Stebėtas neigiamas takrolimuzo poveikis žiurkių patinų vaisingumui, t.y. sumažėjo spermijų kiekis ir judrumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Takrolimuzas gali sukelti regėjimo ir nervų sistemos sutrikimus. Šis poveikis gali sustiprėti, jei kartu su takrolimuzu geriama alkoholio.

Takrolimuzo (Modigraf) poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nustatyti nepageidaujamas reakcijas, susijusias su imunosupresantų vartojimu, dažnai būna sunku dėl pačios ligos ir daugelio kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų.

Dažniausios (pasireiškusios > 10 % pacientų) stebėtos nepageidaujamos reakcijos yra tremoras, inkstų veiklos sutrikimas, hiperglikeminė būklė, cukrinis diabetas, hiperkalemija, infekcija, hipertenzija ir nemiga.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Kaip gerai žinoma apie kitus stipraus poveikio imunosupresantus, takrolimuzu gydomiems pacientams dažnai padidėja infekcijos (virusų, bakterijų, grybelių ar pirmuonių) rizika. Gali pasunkėti prieš pradedant gydyti buvusios infekcinės ligos. Galima ir išplitusi ir lokali infekcinė liga.

Buvo CMV infekcijos, su BK virusu susijusios nefropatijos bei su JC virusu susijusios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atvejų pacientams, kurie buvo gydomi imunosupresantais, įskaitant Modigraf.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Imunosupresantais gydomiems pacientams yra didesnė piktybinių navikų atsiradimo rizika. Gauta pranešimų apie su gydymu takrolimuzu susijusių tiek gerybinių, tiek piktybinių navikų atvejus, įskaitant su EBV susijusias limfoproliferacines ligas, odos piktybinius darinius ir Kapoši sarkomą.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: anemija, trombocitopenija, leukopenija, pakitę eritrocitų tyrimo rodikliai, leukocitozė.

Nedažni: krešumo sutrikimai, pancytopenija, neutropenija, pakitę krešumo ir kraujavimo tyrimų rodmenys, trombinė mikroangiopatija.

Reti: trombinė trombocitopeninė purpura su trombų susidarymu, hipoprotrombinemija.

Dažnis nežinomas: gryna eritropoezės ląstelių aplazija, agranulocitozė, hemolizinė anemija, febrili neutropenija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Vartojantiems takrolimuzą pacientams pasitaikė alerginių ir anafilaksinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Endokrininiai sutrikimai

Reti: nenormalus kūno ir veido plaukuotumas (hirsutizmas).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni: cukrinis diabetas, hiperglikemija, hiperkalemija.

Dažni: metabolinė acidozė, kitokie elektrolitų apykaitos sutrikimai, hiponatremija, hipervolemija, hiperurikemija, hipomagnezemia, hipokalemija, hipokalcemija, apetito stoka, hipercholesterolemija, hiperlipemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija.

Nedažni: dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija.

Psichikos sutrikimai

Labai dažni: nemiga.

Dažni: konfūzija, orientacijos sutrikimas, depresija, nerimo simptomai, haliucinacijos, psichikos sutrikimai, prislėgta nuotaika, nuotaikos sutrikimai, naktiniai košmarai.

Nedažni: psichozės.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: galvos skausmas, tremoras.
Dažni: nervų sistemos sutrikimai, traukuliai, sąmonės sutrikimai, periferinė neuropatija, galvos svaigimas, parestezija ir jutimo sutrikimai, sutrikęs gebėjimas rašyti.
Nedažni: encefalopatija, galvos smegenų hemoragija ir cerebrovaskuliniai priepuoliai, koma, kalbos sutrikimai, paralyžius ir parėzė, amnezija.
Reti: padidėjęs tonusas.
Labai reti: miastenija.
Dažnis nežinomas: užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES)

Akių sutrikimai

Dažni: akių sutrikimai, neryškus matymas, fotofobija.
Nedažni: katarakta.
Reti: apakimas.
Dažnis nežinomas: optinė neuropatija.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažni: spengimas ausyse.
Nedažni: susilpnėjusi klausa.
Reti: neurosensorinis apkurtimas.
Labai reti: klausos sutrikimas.

Širdies sutrikimai

Dažni: išeminė širdies liga, tachikardija.
Nedažni: širdies nepakankamumas, skilvelinė aritmija ir širdies sustojimas, supraventrikulinė aritmija, kardiomiopatija, skilvelių hipertrofija, širdies plakimas.
Reti: skysčio sanakaupa perikarde.
Labai reti: *Torsades de pointes*.

Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni: hipertenzija.
Dažni: tromboemboliniai ir išeminiai reiškiniai, hipotenziją sukeliantys kraujagyslių sutrikimai, kraujavimas, periferinių kraujagyslių sutrikimai.
Nedažni: galūnių giliųjų venų trombozė, šokas, infarktas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: parenchiminiai plaučių sutrikimai, dusulys, pleuros eksudacija, kosulys, faringitas, nosies užgulimas ir jos gleivinės uždegimas.
Nedažni: kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo organų sutrikimai, astma.
Reti: ūminis kvėpavimo distreso sindromas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: viduriavimas, pykinimas.
Dažni: virškinimo trakto požymiai ir simptomai, vėmimas, skrandžio, žarnyno ir pilvo skausmas, virškinimo trakto uždegimas, skrandžio ir žarnyno hemoragija, skrandžio ir žarnyno išopėjimas ir perforacija, ascitas, burnos gleivinės uždegimas ir išopėjimas, vidurių užkietėjimas, dispepsijos požymiai ir simptomai, dujų sanakaupa virškinimo trakte, meteorizmas ir pilvo ištempimas, tuštinimasis skystomis išmatomis.
Nedažni: ūminis ir lėtinis pankreatitas, paralyžinis žarnų nepraeinamumas, gastroezofaginio reflukso liga, skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas.
Reti: kasos pseudocistos, dalinis žarnų nepraeinamumas.

Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Dažni: tulžies lataų sutrikimai, kepenų ląstelių pažeidimas, hepatitas, cholestazė, gelta.
Reti: kepenų venų okliuzinė liga, kepenų arterijos trombozė.
Labai reti: kepenų nepakankamumas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: išbėrimas, niežulys, alopecija, spuogai, padidėjęs prakaitavimas.
Nedažni: dermatitas, jautrumas šviesai.
Reti: toksinė epidermio nekrolizė (Lajelio (*Lyell*) sindromas).
Labai reti: Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: artralgija, nugaros skausmas, raumenų spazmai, galūnių skausmas*.
Nedažni: sąnarių sutrikimai.
Reti: sumažėjęs judrumas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni: inkstų veiklos sutrikimas.
Dažni: inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas, toksinė nefropatija, inkstų kanalėlių nekrozė, šlapimo pakitimai, oligurija, šlapimo pūslės ir šlaplės pažeidimo simptomai.
Nedažni: hemolizinis ureminis sindromas, anurija.
Labai reti: nefropatija, hemoraginis cistitas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni: mėnesinių sutrikimas ir kraujavimas iš gimdos.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, skausmas ir nemalonūs pojūtis, astenija, patinimai, kūno temperatūros pojūčio sutrikimas.
Nedažni: į gripą panaši liga, nervingumas, nenormali savijauta, daugelio organų nepakankamumas, spaudimo pojūtis krūtinėje, temperatūros netoleravimas.
Reti: griuvimas, opos, spaudimo pojūtis krūtinėje, troškulys.
Labai reti: riebalinio audinio kiekio padidėjimas.

Tyrimai

Labai dažni: pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai.
Dažni: padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs svoris.
Nedažni: padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje, EKG pakitimai, širdies ritmo ir pulso pakitimai, sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kraujyje laktatdehidrogenazės kiekis.
Labai reti: echokardiogramos pakitimai, elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas.

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni: transplantato pirminės funkcijos sutrikimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Galūnių skausmas, kaip dalis kalcineurino inhibitorių sukeliama skausmo sindromo (CIPS – *Calcineurin-Inhibitor Pain Syndrome*), buvo nurodytas daugelio paskelbtų atvejų ataskaitose. Jis paprastai apibūdinamas kaip abipusis ir simetrinis, stiprus skausmas, plintantis į apatines galūnes ir gali būti siejamas su takrolimuzo supratėrine doze. Sindromas gali reaguoti į takrolimuzo dozės sumažinimą. Kai kuriais atvejais, gydymą buvo būtina pakeisti alternatyvia imunosupresine terapija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo keli atsitiktinio takrolimuzo perdozavimo atvejai. Jų simptomai buvo tremoras, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, infekcija, dilgėlinė, letargija ir urėjos azoto kiekio kraujyje, kreatinino koncentracijos serume bei alanino aminotransferazės kiekio padidėjimas.

Specifinio takrolimuzo priešnuodžio nėra. Vaistinio preparato perdozavus, reikia taikyti įprastines palaikomojo gydymo priemones bei simptominių gydymą.

Remiantis didele santykinė molekulinė mase, blogu tirpumu vandenyje ir intensyviu prisijungimu prie eritrocitų ir kraujo plazmos baltymų, manoma, kad dialize takrolimuzas iš organizmo nepašalinamas. Pavieniams pacientams, kurių kraujo plazmoje vaistinio preparato koncentracija buvo labai didelė, hemofiltracija ar hemodializė su filtracija veiksmingai padėjo sumažinti toksiinę koncentraciją. Apsinuodijus geriamu vaistiniu preparatu, gali padėti skrandžio plovimas ir (arba) adsorbentų (pavyzdžiui, aktyviosios anglies) vartojimas, jei jie taikomi praėjus nedaug laiko po apsinuodijimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD02.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Molekuliniu lygiu takrolimuzo poveikis priklauso nuo jo prisijungimo prie ląstelės citozolinio baltymo (FKBP 12), atsakingo už kompleksą sukaupimą ląstelėje. FKBP 12 ir takrolimuzo kompleksas specifiniu konkurenciniu būdu prisijungia prie kalcineurino ir slopina jo veikimą. Dėl to slopinamas nuo kalcio jonų priklausančių T limfocitų signalų perdavimas ir taip sulaukiama atskiros limfocitų genų grupės transkripcija.

Takrolimuzas pasižymi labai stipriu imunosupresiniu poveikiu, patvirtintu *in vivo* ir *in vitro* eksperimentais.

Ypač takrolimuzas slopina citotoksinių limfocitų, labiausiai atsakingų už transplantato atmetimą, formavimąsi. Takrolimuzas slopina T limfocitų aktyvinimą ir nuo T helperių priklausančią B limfocitų proliferaciją, taip pat limfocitų (pvz., interleukino-2, interleukino-3 ir γ -interferono) gamybą bei interleukino-2 receptorių raišką.

Klinikinis du kartus per parą vartojamo takrolimuzo veiksmingumas ir saugumas kitų svarbiausių organų transplantacijos atvejais

Pagal paskelbtus žvalgomųjų tyrimų duomenis, geriamu takrolimuzu (Prograf kapsulėmis), kaip svarbiausiu imunosupresantu, buvo gydyti maždaug 175 pacientai po plaučių, 475 pacientai po kasos ir 630 pacientai po žarnų persodinimo. Apibendrinant, geriamo takrolimuzo saugumas šių paskelbtų tyrimų metu buvo panašus į stebėtą didelės apimties tyrimų, kai takrolimuzas vartotas pirminiam gydymui po kepenų, inkstų ar širdies persodinimo, metu. Didžiausios apimties tyrimų veiksmingumo rezultatai kiekvienos indikacijos atveju, apibendrinti toliau.

Plaučių transplantacija

Išankstinės (tarpinės) naujo daugiacentrinio tyrimo duomenų analizės metu vertinti 110 pacientų, kurie buvo atsitiktiniu imčių būdu suskirstyti į grupes gydyti takrolimuzu ar ciklosporinu santykiu 1:1.

Gydymas takrolimuzu buvo pradėtas nepertraukiama intravenine 0,01–0,03 mg/kg kūno svorio paros dozės infuzija, o geriamo takrolimuzo dozė buvo 0,05–0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Per pirmuosius metus po transplantacijos ūminio transplantato atmetimo atvejų pacientams, gydytiems takrolimuzu, palyginti su ciklosporinu, pasireiškė rečiau (11,5%, palyginti su 22,6%), taip pat rečiau pasitaikė lėtinis atmetimas – obliteruojančio bronchiolito sindromas (2,86%, palyginti su 8,57%). Vienerius metus išgyveno 80,8% pacientų, vartojusių takrolimuzą, ir 83% pacientų, vartojusių ciklosporiną.

Kito atsitiktinių imčių tyrimo metu 66 pacientai buvo gydomi takrolimuzu, 67 – ciklosporinu.

Gydymas takrolimuzu buvo pradėtas nepertraukiama intravenine 0,025 mg/kg kūno svorio paros dozės infuzija, o geriamo takrolimuzo dozė iš pradžių buvo 0,15 mg/kg kūno svorio per parą, vėliau ji buvo koreguojama taip, kad kraujyje mažiausia siektina takrolimuzo koncentracija būtų

10-20 nanogramų/ml. Vienerius metus išgyveno 83 % pacientų, gydytų takrolimuzu, ir 71 % pacientų, gydytų ciklosporinu, dvejus metus – atitinkamai 76 % ir 66 %. Ūminio transplantato atmetimo atvejų 100 paciento dienų skaičiumi buvo mažiau takrolimuzu gydytų grupėje (0,85 atvejai) negu ciklosporinu gydytų grupėje (1,09 atvejai). Obliteruojantis bronchiolitas pasireiškė 21,7 % takrolimuzo grupės pacientų, palyginti su 38 % ciklosporino grupės pacientų ($p = 0,025$). Gydymą ciklosporinu

keisti į gydymą takrolimuzu reikėjo reikšmingai dažniau ($n = 13$), negu gydymą takrolimuzu keisti į gydymą ciklosporinu ($n = 2$) ($p = 0,02$).

Kito dvejuose centruose atlikto tyrimo metu 26 atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai buvo gydomi takrolimuzu ir 24 ciklosporinu. Gydymas takrolimuzu buvo pradėtas nepertraukiamą intraveninę 0,05 mg/kg kūno svorio paros dozės infuziją, o geriamo takrolimuzo dozė iš pradžių buvo 0,1-0,3 mg/kg kūno svorio per parą, vėliau ji buvo koreguojama taip, kad mažiausia siektina takrolimuzo koncentracija kraujyje būtų 12-15 nanogramų/ml. Takrolimuzu gydytų pacientų vienerių metų išgyvenamumas buvo 73,1 %, gydytų ciklosporinu – 79,2 %. Po plaučių persodinimo ūminio atmetimo dažnis takrolimuzu gydytiems pacientams buvo mažesnis ir po 6 mėnesių (57,7 %, palyginti su 45,8 %), ir po vienerių metų (50 % palyginti su 33,3 %).

Trimis tyrimais nustatytas panašus išgyvenamumo dažnis. Visų trijų tyrimų metu ūminis transplantato atmetimas skaičiumi buvo mažesnis takrolimuzo grupėje ir vieno tyrimo metu takrolimuzu gydomiems pacientams reikšmingai rečiau pasireiškė obliteruojančio bronchiolito sindromas.

Kasos transplantacija

Daugiacentriniame tyrime dalyvavo 205 pacientai po kasos ir inkstų kartu persodinimo, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes gydyti takrolimuzu (103 pacientai) ar ciklosporinu (102 pacientai). Pradinė protokolu nustatyta geriamo takrolimuzo dozė buvo 0,2 mg/kg kūno svorio per parą, kuri vėliau buvo koreguojama taip, kad penktą parą mažiausia siektina takrolimuzo koncentracija kraujyje būtų 8–15 nanogramų/ml, po 6 mėnesių – 5-10 nanogramų/ml. Takrolimuzu gydytų pacientų 1 metus išgyveno reikšmingai daugiau negu vartojusių ciklosporino (atitinkamai 91,3 % ir 74,5 %; $p < 0,0005$), o po inkstų persodinimo išgyvenamumas buvo panašus abiejose grupėse. 34 pacientams gydymą ciklosporinu reikėjo keisti takrolimuzu, tačiau gydymą takrolimuzu kitu vaistiniu preparatu reikėjo keisti tik 6 pacientams.

Žarnų transplantacija

Paskelbta vieno centro klinikinė patirtis apie geriamo takrolimuzo vartojimą pirminiam gydymui po žarnų persodinimo rodo, kad iš 155 pacientų (65 pacientams buvo persodintos tik žarnos, 75 – kepenys ir žarnos, 25 – keli vidaus organai), vartojusių takrolimuzo ir prednizolono, vienerius metus išgyveno 75 %, 5 metus – 54 %, 10 metų – 42 %. Pirmaisiais gydymo metais pradinė takrolimuzo dozė buvo 0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Didėjant patirčiai, gydymo rezultatai nuolat gerėjo 11 metų. Manoma, kad šios indikacijos atveju rezultatus gerinti padės nauji tyrimo ir gydymo metodai, pvz., ankstyvas Epstein-Baro ir citomegalo virusų nustatymas, kaulų čiulpų stiprinimas, interleukino-2 antagonisto daklizumabo papildomas vartojimas, maža pradinė takrolimuzo dozė, kad mažiausia koncentracija kraujyje būtų 10-15 nanogramų/ml, ir visai neseniai pradėtas transplantanto švitinimas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nustatyta, kad takrolimuzas absorbuojamas visame žmogaus virškinimo trakte. Išgerto takrolimuzo absorbcija paprastai yra greita.

Modigraf granulės yra greito atpalaidavimo takrolimuzo forma, vartojama du kartus per parą. Išgėrus Modigraf granulių, didžiausia takrolimuzo koncentracija ($C_{\max}$) kraujyje atsiranda vidutiniškai po maždaug 2-2,5 valandų.

Takrolimuzo absorbcija gali skirtis. Vienkartinės dozės biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, atlikto su sveikais suaugusiais savanoriais, duomenys rodo, kad Modigraf granulių biologinis prieinamumas yra maždaug 20 % didesnis nei Prograf kapsulių. Vidutinis išgerto takrolimuzo biologinis prieinamumas (tyrimų metu vartotos Prograf kapsulės) yra 20-25 % (atskirų suaugusių žmonių organizme svyravimas yra nuo 6 % iki 43 %, vaikų, kuriems buvo atlikta inkstų transplantacija, – nuo 3 % iki 77 %). Po valgio išgerto takrolimuzo biologinis prieinamumas buvo mažesnis.

Tulžies išsiskyrimas takrolimuzo absorbcijos neveikia, todėl galima pradėti gydyti geriamosiomis Modigraf granulėmis.

Nustatyta, kad kai kurių pacientų organizme takrolimuzas absorbuojamas nepertraukiamai ilgą laiką, tai rodo santykinai vienodą jo absorbciją.

Takrolimuzo absorbcijos greitis ir apimtis didesnė, kai jo vartojama nevalgius. Maistas mažina takrolimuzo absorbcijos greitį ir apimtį, šis poveikis stipresnis vaistinio preparato išgėrus po riebaus maisto. Maisto, kuriame gausu angliavandenių, poveikis esti silpnesnis.

Po kepenų persodinimo pacientų, kurių būklė stabili, organizme išgerto takrolimuzo biologinis prieinamumas sumažėja, jei jis vartojamas po vidutinio riebumo (34 % kalorijų) maisto. Tais atvejais aiškiai įrodyta, kad visame kraujyje sumažėja AUC (27 %) ir C_{max} (50 %) bei pailgėja t_{max} (173 %). Tyrimų metu stabilios būklės pacientų po inkstų transplantacijos takrolimuzo gėrusių iš karto po kontinentinių pusryčių, organizme poveikis išgerto preparato biologiniam prieinamumui buvo silpnesnis. Nustatyta, kad visame kraujyje sumažėja AUC (2-12 %) ir C_{max} (15-38 %) bei pailgėja t_{max} (38-80 %).

Nustatyta griežta koreliacija tarp Modigraf AUC ir jo pastovios koncentracijos visame kraujyje dydžio. Todėl sisteminei vaistinio preparato ekspozicijai nustatyti yra tinkamas rodiklis sisteminiam poveikiui įvertinti.

Pasiskirstymas

Takrolimuzo pasiskirstymas žmogaus organizme po jo infuzijos į veną yra dvifazis. Sisteminėje kraujotakoje takrolimuzas stipriai prisijungia prie eritrocitų, todėl pasiskirstymo visame kraujyje ir plazmoje santykis yra apytikriai 20:1. Kraujo plazmoje takrolimuzas (> 98,8 %) prisijungia prie baltymų, daugiausia su albumino ir α -1-rūgščiojo glikoproteino.

Takrolimuzas plačiai pasiskirsto organizme. Pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, remiantis koncentracija kraujo plazmoje, yra apytikriai 1300 l (sveikų asmenų organizme). Tai atitinka vidutinę koncentraciją visame kraujyje – 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimuzas intensyviai metabolizuojamas kepenyse, pirmiausia veikiant citochromui P450-3A4 (CYP3A4) ir citochromui P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimuzas taip pat žymiu mastu metabolizuojamas žarnyno sienelėje. Nustatyti keli metabolitai. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad tik vieno iš jų imunosupresinis aktyvumas yra panašus į takrolimuzo. Kiti metabolitai pasižymėjo silpnu imunosupresiniu aktyvumu arba išvis jo neturėjo. Sisteminėje kraujotakoje aptiktas tik vienas neveiklus metabolitas, jo koncentracija buvo maža. Tokiu būdu takrolimuzo metabolitai takrolimuzo farmakologinio aktyvumo nepapildo.

Eliminacija

Takrolimuzo klirensas yra mažas. Sveikų asmenų organizme apytikris bendras klirensas, nustatytas atsižvelgiant į koncentraciją visame kraujyje, buvo 2,25 l/val. Suaugusių pacientų po kepenų, inkstų ar širdies transplantacijos, šis parametras buvo atitinkamai, 4,1 l/val., 6,7 l/val. ir 3,9 l/val. Manoma, kad didesnį klirensą po transplantacijos lemia tokie veiksniai, kaip sumažėjęs hematokritas, sumažėjęs baltymo kiekis, kadangi dėl jų padidėja laisvo takrolimuzo frakcija, arba kortikosteroidų indukuotas didesnis metabolizmas.

Takrolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas ir kintantis. Sveikų asmenų organizme vidutinis pusinės eliminacijos laikas visame kraujyje yra maždaug 43 valandos. Po kepenų persodinimo suaugusių žmonių ir vaikų organizme jis apytikriai yra atitinkamai 11,7 val. ir 12,4 val., palyginti su 15,6 val. suaugusių žmonių po inkstų persodinimo organizme. Padidėjęs klirensas greitis lemia trumpesnį pusinės eliminacijos laiką transplantantų recipientų organizme.

Sušvirkštus į veną ir išgėrus žymėto ^{14}C takrolimuzo, didžioji radioaktyvumo dalis išsiskyrė su išmatomis. Apytikriai 2 % radioaktyvumo buvo pašalinta su šlapimu. Mažiau nei 1 % nepakitusio takrolimuzo rasta išmatose ir šlapime, vadinasi, takrolimuzas iki išsiskyrimo beveik visiškai metabolizuojamas. Pagrindinis eliminacijos būdas – išsiskyrimas su tulžimi.

Vaikų populiacijos duomenys

Po kepenų transplantacijos vaikų ir paauglių organizme išgerto takrolimuzo vidutinis biologinis prieinamumas (tyrimai atlikti vartojant Modigraf granulijų) yra $26 \% \pm 23 \%$ (po kepenų transplantacijos vaikų ir paauglių organizme individualus svyravimas buvo nuo 4 % iki 80 %). Apie kitoms indikacijoms vartojamo geriamo Modigraf biologinį prieinamumą duomenų nėra.

Po kepenų transplantacijos daugumos vaikų ir paauglių, gėrusių 0,30 mg/kg kūno svorio takrolimuzo paros dozę, organizme pusiausvyrinė koncentracija kraujyje nusistovėjo per 3 paras.

Nustatyta, kad po kepenų ar inkstų transplantacijos vaikų ir paauglių organizme bendras vaistinio preparato klirensas yra atitinkamai $2,3 \pm 1,2$ ml/min./kg kūno svorio ir $2,1 \pm 0,6$ ml/min./kg kūno svorio. Riboti klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais duomenys rodo, kad bendras vaistinio preparato klirensas ir pusinės eliminacijos laikas labai kinta ir priklauso nuo vaiko amžiaus, ypač ankstyvoje vaikystėje.

Vaikų ir paauglių, kuriems atlikta transplantacija, organizme pusinės vaistinio preparato eliminacijos laikas vidutiniškai yra maždaug 12 valandų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio kartotinių dozių poveikio tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis (babuinais) nustatyta, kad svarbiausi toksinio takrolimuzo poveikio organai yra inkstai ir kasa. Žiurkėms takrolimuzas sukėlė toksinį poveikį nervų sistemai ir akims. Į veną suleistas takrolimuzas triušiams sukėlė laikiną toksinį poveikį širdžiai.

Sušvirkštus į veną greitos infuzijos būdu/iš karto nuo 0,1 iki 1,0 mg/kg kūno svorio takrolimuzo dozę kai kurioms gyvūnų rūšims pastebėtas QT intervalo pailgėjimas. Vartojant tokiomis dozėmis pasiektos didžiausios koncentracijos kraujyje buvo didesnės kaip 150 nanogramų/ml, kas daugiau kaip 6 kartus viršija vidutines didžiausias koncentracijas, nustatytas vartojant Modigraf klinikinės transplantacijos metu.

Embriotoksinis poveikis buvo stebėtas žiurkėms ir triušiams ir jį sukėlė tik tokios dozės, kurios darė reikšmingą toksinį poveikį vaisingoms patelėms. Žiurkių patelėms dauginimosi funkcijos sutrikimų, įskaitant jaunikių atsivedimą, atsirado nuo toksinių dozių ir reiškėsi mažesniu atsivestų jaunikių kūno svoriu, sumažėjusiu jų gyvybingumu ir augimo sutrikimu.

Nustatyta, kad takrolimuzas neigiamai veikia žiurkių patinų vaisingumą: sumažėja spermijų skaičius ir judrumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė (E464)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

6.2 Nesuderinamumas

Takrolimuzas nesuderinamas su PVC (polivinilchlorido) plastikui. Modigraf geriamajai suspensijai ruošti ir vartoti naudojamų priemonių, pvz., geriamųjų indų, taurelių ar vamzdelių, sudėtyje neturi būti PVC.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruoštą suspensiją reikia vartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Paketėliai, pagaminti iš polietilentereftalato (PET), aliuminio (Al) ir polietileno (PE) sluoksnių.

Pakuotė: kartono dėžutė, kurioje yra 50 paketėlių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Takrolimuzas pasižymi imunosupresiniu poveikiu, todėl ruošiant takrolimuzo vaistinius preparatus reikia stengtis neįkvėpti injekcinio skysčio, miltelių ar granulių ir vengti jų tiesioginio sąlyčio su oda ar gleivinėmis. Tokio sąlyčio atveju būtina nuplauti odą ir praplauti paveiktą akį ar akis.⁷

REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/523/001
EU/1/09/523/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. gegužės 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. vasario 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename paketyje yra 0,2 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FAMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

50 pakelių, kuriuose yra granulių geriamajai suspensijai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Granules suspenduokite vandenyje.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštą suspensiją reikia vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/523/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

modigraf 0,2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIO ETIKETĖ (Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai
tacrolimusum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Astellas Pharma Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai
tacrolimusum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviena pakuotėje yra 1 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FAMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

50 pakuotelių, kuriuose yra granulių geriamajai suspensijai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Granules suspenduokite vandenyje.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštą suspensiją reikia vartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/09/523/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

modigraf 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIO ETIKETĖ (Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai
tacrolimusum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Astellas Pharma Europe B.V.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Modigraf 0,2 mg granulės geriamajai suspensijai Modigraf 1 mg granulės geriamajai suspensijai takrolimuzas (*tacrolimus*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų.)
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Modigraf ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Modigraf
3. Kaip vartoti Modigraf
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Modigraf
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Modigraf ir kam jis vartojamas

Modigraf sudėtyje veiklioji medžiaga yra takrolimuzas. Šis vaistas yra imunosupresantas. Po organo (pvz., kepenų, inkstų, širdies) persodinimo, Jūsų organizmo imuninė sistema bandys atmeti naują organą. Modigraf vartojamas Jūsų organizmo imuninės sistemos atsakui kontroliuoti ir tokiu būdu įgalinti organizmą priimti persodintą organą.

Modigraf Jums gali skirti vartoti nuo jau prasidėjusio persodintų kepenų, inksto, širdies ar kito organo atmetimo arba jei joks ankstesnis gydymas neužtikrino imuninio atsako kontrolės po organų persodinimo.

Modigraf vartojamas suaugusiesiems ir vaikams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Modigraf

Modigraf vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija takrolimuzui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija sirolimuzui (kitai medžiagai, vartojamai apsaugoti nuo Jums persodinto organo atmetimo) arba kuriam nors makrolidų grupės antibiotikui (pvz., eritromicinui, klaritromicinui, josamicinui).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Modigraf:

- jei yra arba buvo kepenų sutrikimų;
- jei viduriuojate ilgiau nei vieną dieną;
- jei Jūs jaučiate stiprų pilvo skausmą, lydimą arba ne kitų simptomų, tokių, kaip drebulys, karščiavimas, pykinimas ar vėmimas;
- jei Jums yra širdies elektrinio aktyvumo pokytis, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“;
- jei Jums yra arba buvo smulkesnių kraujagyslių pažeidimas, žinomas kaip trombinė mikroangiopatija ir (arba) trombinė trombocitopeninė purpura ir (arba) hemolizinis ureminis sindromas. Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė karščiavimas, kraujosruvos po oda (kurios gali pasirodyti raudonų taškelių pavidalu), nepaaiškinamas nuovargis, sumišimas, odos arba

akių pageltimas, šlapimo išsiskyrimo sumažėjimas, regos praradimas ir traukuliai (žr. 4 skyrių). Takrolimužą vartojant kartu su sirolimuzu ar everolimuzu, gali padidėti šių simptomų atsiradimo rizika.

Venkite vartoti augalinius vaistus (pvz., jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatus) arba kitus augalinius preparatus, nes jie gali turėti įtakos Modigraf veiksmingumui ir dozei, kurią turėsite suvartoti. Jei abejojate, prieš vartodami bet kokius augalinius preparatus ar kitus preparatus pasitarkite su gydytoju.

Gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų vartojamą Modigraf dozę.

Palaikykite reguliary ryšį su savo gydytoju. Jūsų gydytojas protarpiais gali nurodyti atlikti kraujo, šlapimo, širdies ir akių tyrimus, kad galėtų nustatyti tinkamą Modigraf dozę.

Vartodami Modigraf turite saugotis saulės ir UV (ultravioletinių) spindulių poveikio. To reikia todėl, kad imunosupresantai, tokie kaip Modigraf, gali didinti odos vėžio riziką. Tuo atveju, jei esate po tiesioginiais saulės spinduliais, dėvėkite tinkamus apsauginius drabužius ir naudokite nuo saulės saugančius kremus, kuriuose yra daug apsaugos faktoriaus.

Atsargumo priemonės ruošiant:

Ruošiant reikia vengti tiesioginio vaisto sąlyčio su bet kokia kūno vieta, pavyzdžiui oda, akimis ir stengtis neįkvėpti takrolimuzo preparatų injekcinio skysčio, miltelių ar granulių. Tokio sąlyčio atveju plaukite odą ir akis.

Kiti vaistai ir Modigraf

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Modigraf nerekomenduojama vartoti kartu su ciklosporinu (kitu vaistu, kuris vartojamas persodinto organo atmetimo profilaktikai).

Jei Jums reikia lankytis ne pas transplantacijos specialistą, o pas kitą gydytoją, pasakykite gydytojui, kad vartojate takrolimužą. Jei Jums reikėtų vartoti kitą vaistą, kuris gali padidinti ar sumažinti takrolimuzo koncentraciją kraujyje, gydytojui gali reikėti pasitarti su Jus prižiūrinčiu transplantacijos specialistu.

Modigraf koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos Modigraf, todėl gali prireikti laikinai nutraukti Modigraf vartojimą arba padidinti ar sumažinti jo dozę.

Kai kuriems kitus vaistus vartojusiems pacientams padidėjo takrolimuzo koncentracija kraujyje. Tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, tokį kaip inkstų, nervų sistemos ir širdies ritmo sutrikimai (žr. 4 skyrių).

Pradėjus vartoti kitą vaistą, poveikis Modigraf koncentracijai kraujyje gali pasireikšti labai greitai, todėl pirmąsias kelias dienas nuo kito vaisto vartojimo pradžios gali tekti nuolat ir dažnai tirti Modigraf koncentraciją kraujyje. Ją ir toliau gali tekti dažnai tirti, jei gydymas kitu vaistu bus tęsiamas. Kai kurie kiti vaistai takrolimuzo koncentraciją kraujyje gali sumažinti, todėl gali padidėti persodinto organo atmetimo rizika. Ypač turite pasakyti gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote šių vaistų:

- priešgrybelinių preparatų ar antibiotikų, ypač vadinamųjų makrolidinių antibiotikų, vartojamų infekcinėms ligoms gydyti, pvz., ketokonazolo, flukonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo, klotrimazolo, izavukonazolio, mikonazolo, kaspofungino, telitromicino, eritromicino, klaritromicino, josamicino, azitromicino, rifampicino, rifabutino, izoniazido ir flukloksacilino;
- letermovirą, kuris vartojamas siekiant užkirsti kelią CMV (žmogaus citomegaloviruso) sukeliamoms ligoms;

- ŽIV proteazės inhibitorių (pvz., ritonaviro, nelfinaviro, sakvinaviro), farmakokinetiką stiprinanti vaistą kobicistatą ir tablečių derinių arba ŽIV nenukležidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (efavirenzo, etravirino, nevirapino), vartojamų ŽIV ligai gydyti;
- HCV proteazės inhibitorių (pvz., telapreviro, bocepreviro, ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro derinį kartu su dasabuviru arba be jo, elbasviro / grazopreviro ir glecapreviro / pibrentasviro), kuriais gydoma nuo hepatito C infekcijos;
- nilotinibo ir imatinibo, idelalisibo, ceritinibo, krizotinibo, apalutamido, enzalutamido arba mitotano (vartojami tam tikrų vėžio rūšių gydymui);
- mikofenolio rūgšties, kuri vartojama imuninės sistemos slopinimui tam, kad būtų išvengiama persodinto organo atmetimo;
- vaistų skrandžio opai ir rūgšties refluiksui gydyti (pvz., omeprazolo, lansoprazolo ar cimetidino);
- antiemetikų, t. y. vaistų pykinimui ir vėmimui gydyti (pvz., metoklopramido);
- cisaprido arba antacidinių magnio hidroksido ir aliuminio hidroksido preparatų, vartojamų rėmeniui gydyti;
- geriamųjų kontraceptikų, hormoninių preparatų, kuriuose yra etinilestradiolio, arba hormoninių preparatų, kuriuose yra danazolio;
- vaistų, vartojamų didelio kraujospūdžio ligai arba širdies sutrikimams gydyti (pvz., nifedipino, nikardipino, diltiazemo ar verapamilio);
- antiaritminių vaistų (amjodarono) aritmijai (t.y. nereguliariems susitraukimams) kontroliuoti;
- preparatų, vadinamų statinais, kurie vartojami padidėjusiam cholesterolio ir trigliceridų kiekiui kraujyje mažinti;
- karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio, vartojamų epilepsijai gydyti;
- metamizolo, vartojamo skausmui ir karščiavimui gydyti;
- antinksčių žievės steroidinių hormonų prednizolono ar metilprednizolono, t. y. vaistų, priklausančių kortikosteroidų grupei ir vartojamų uždegimui gydyti arba imuninei sistemai slopinti (pvz., prasidėjus persodinto organo atmetimui);
- nefazodono, t. y. vaisto depresijai gydyti;
- augalinių vaistų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) arba *Schisandra sphenanthera* ekstrakto;
- kanabidiolis (tarp kitų vartojimo indikacijų – traukulių gydymas).

Pasakykite gydytojui, jei Jums taikomas gydymas nuo hepatito C. Dėl vaistų nuo hepatito C gali pakisti kepenų funkcija ir takrolimuzo koncentracija kraujyje. Takrolimuzo koncentracija kraujyje gali sumažėti ar padidėti priklausomai nuo hepatito C gydyti paskirtų vaistų. Kai pradėsite gydymą nuo hepatito C, gydytojui gali tekti atidžiai tirti takrolimuzo koncentraciją kraujyje ir prireikus pakoreguoti Modigraf dozę.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate ar Jums reikia vartoti ibuprofeno (vartojamo karščiavimui, uždegimui ir skausmui gydyti), antibiotikų (kotrimoksazolą, vankomiciną arba aminoglikozidų grupės antibiotikų, tokių kaip gentamicinas), amfotericino B (vartojamo grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti), antivirusinių vaistų (vartojamo virusų sukeltoms infekcijoms gydyti, pvz., aciklovirą, ganciklovirą, cidofovirą, foscarnetą). Šių vaistų vartojant kartu su Modigraf, gali pasunkėti inkstų ar nervų sistemos sutrikimai.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate sirolimuzą ar everolimuzą. Takrolimuzą vartojant kartu su sirolimuzu ar everolimuzu, gali padidėti trombinės mikroangiopatijos, trombinės trombocitopeninės purpuros ir hemolizinio ureminio sindromo atsiradimo rizika (žr. 4 skyrių).

Kai gydotės Modigraf, Jūsų gydytojas taip pat turi žinoti, jei vartojate kalio papildų arba tam tikrų diuretikų, vartojamų širdies nepakankamumui, didelio kraujospūdžio ligai arba inkstų ligai gydyti (pvz., amilorido, triamtereno arba spironolaktono) arba antibiotikų trimetoprimo ar kotrimoksazolo, kurie gali padidinti kalio koncentraciją Jūsų kraujyje, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), pvz., ibuprofeno, vartojamų nuo karščiavimo, uždegimo ir skausmo, antikoagulantų (vaistų skystinančių kraują) arba geriamųjų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Jeigu Jums reikia skiepytis, prieš tai pasakykite gydytojui.

Modigraf vartojimas su maistu ir gėrimais

Modigraf turi būti vartojamas nevalgius arba 1 valandą prieš valgį ar 2-3 valandas po valgio. Vartojant Modigraf, reikia vengti valgyti greipfrutų ir gerti jų sulčių, nes tai gali įtakoti vaisto koncentraciją kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartojant Modigraf nėštumo metu, per placentą jis gali patekti į Jūsų kūdikio organizmą. Tai potencialiai gali turėti įtakos kūdikio sveikatai ar neigiamai įtakoti nėštumo eigą.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Vieno tyrimo metu buvo vertinamos moterų, gydytų takrolimuzu, ir moterų, gydytų kitais imunosupresantais, nėštumo baigtys. Nors šiame tyrime nepakanka įrodymų išvadoms padaryti, buvo pranešta, kad pacientėms, kurioms buvo atlikta kepenų ir inkstų transplantacija, ir kurios buvo gydytos takrolimuzu, dažniau įvyko persileidimas, taip pat pacientėms, kurioms buvo atlikta inkstų transplantacija, dažniau pasireiškė nuolatinė hipertenzija, susijusi su baltymų patekimu į šlapimą, išsivystanti nėštumo metu arba po gimdymo (būklė, vadinama preeklampsija). Nenustatyta padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, susijusios su Modigraf vartojimu. Modigraf patenka į žindyvės pieną. Todėl vartojant Modigraf žindyti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite arba nevaldykite mechanizmų, jei po Modigraf vartojimo jaučiate galvos svaigimą ar mieguistumą arba jeigu pablogėja regėjimas. Toks poveikis pasitaiko dažniau, jei kartu išgeriate alkoholio.

Modigraf sudėtyje yra laktozės ir natrio

Modigraf sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Modigraf

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Modigraf turėtų skirti gydytojai, kurie yra apmokyti dirbti su pacientais po transplantacijos ir patyrę vaistų, kurie kontroliuoja organizmo imuninę sistemą (imunosupresantų), skyrimą.

Kiekvieną kartą paimdami receptą įsitikinkite, kad Jums išrašytas tas pats takrolimuzo preparatas, nebent Jūsų transplantacijos specialistas nusprendė pakeisti Jūsų vartojamą vaistą kitu takrolimuzo preparatu.

Šio vaisto turite vartoti du kartus per parą. Jei šio vaisto išvaizda pasikeitė nuo įprastų baltų granulių, arba jei pasikeitė dozavimo nurodymai, kiek galima greičiau pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku ir įsitikinkite, kad įsigijote reikiamą vaistą.

Pradinę vaisto dozę, saugančią nuo Jums persodinto organo atmetimo, nustatys gydytojas, apskaičiavęs pagal Jūsų kūno svorį. Iš karto po transplantacijos dozė priklausomai nuo persodinto organo dažniausiai yra 0,075-0,3 mg/kg kūno svorio per parą. Gydant organo atmetimo reakciją, gali būti skiriamos tokios pat minėtos vaisto dozės.

Jūsų dozė priklausys nuo bendrosios Jūsų būklės ir nuo to, kokių kitų imunosupresantų vartojate.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams skiriamos Modigraf dozės apskaičiuojamos taip pat kaip suaugusiems.

Apskritai, vaikai turėtų vartoti didesnes dozes jų svorio kilogramui tam, kad pasiektų suaugusiems būdingą veiksmingą koncentraciją kraujyje.

Pradėjus gydymą Modigraf, gydytojas dažnai ims kraujo mėginius, kad galėtų nustatyti tinkamą dozę ir protarpiais ją koreguoti. Kai Jūsų būklė taps stabili, gydytojas greičiausiai sumažins Modigraf dozę. Kiek paketėlių reikia gerti, pasakys gydytojas.

Modigraf Jums reikės gerti kiekvieną dieną tiek laiko, kiek reikės Jūsų imuninei sistemai slopinti, kad persodintas organas būtų apsaugotas nuo atmetimo. Turite palaikyti reguliarių ryši su savo gydytoju.

Modigraf reikia gerti du kartus per parą, paprastai ryte ir vakare. Modigraf reikia gerti nevalgius arba praėjus 2–3 valandoms po valgio. Palaukite mažiausiai 1 valandą iki kito valgymo.

Kaip paruošti Modigraf granules prieš vartojimą?

Jūsų gydytojas nurodys, kiek paketėlių atidaryti ir kokiam tūryje vandens suspensiją turite ruošti.

Norėdami tiksliai pamatuoti vandens tūrį, galite naudoti švirkštą ar graduotą cilindrą.

Įpilkite nurodytą kiekį, tačiau ne daugiau kaip 50 ml, vandens (kambario temperatūros) į stiklinę ar taurelę. Padėkite taurelę su vandeniu ant stabilaus paviršiaus. Ruošdami suspensiją, nenaudokite taurelių ar šaukštų, pagamintų iš PVC (polivinilchlorido), kadangi aktyvioji Modigraf medžiaga gali prilipti prie PVC.

Atsargiai atidarykite rodykle pažymėtoje vietoje (pavyzdžiui, žirkėmis), tiek paketėlių, kiek nurodė gydytojas. Atidarytą paketėlį laikykite nykščiu ir rodomuoju pirštu virš taurelės, nukreipę atvirą galą žemyn. Švelniai patapšnokite uždarytą paketėlio galą ir išberkite jo turinį į stiklinę ar taurelę su vandeniu. Norėdami ištuštinti paketėlį, nenaudokite kokių nors skysčių ar kitų priemonių. Jei laikysitės šių nurodymų, iš paketėlio Jūs gausite reikiamą granulių kiekį. Normalu, kad šiek tiek granulių liks paketėlyje, kadangi paketėlis buvo specialiai taip sukurtas.

Tirpalą švelniai maišykite, kol granulės visiškai suspenduosios. Suspensiją galima gerti pritraukus į švirkštą arba tiesiog. Tirpalas yra saldaus skonio. Vaisto pavartoję, stiklinę ar taurelę vieną kartą praskalaukite tokiu pat vandens kiekiu ir gautą tirpalą išgerkite. Paruoštą suspensiją reikia gerti nedelsiant.

Ką daryti pavartojus per didelę Modigraf dozę?

Jei Jūs netyčia išgėrėte Modigraf daugiau negu reikia, kreipkitės į savo gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Pamiršus pavartoti Modigraf

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei pamiršote išgerti Modigraf, palaukite kol ateis laikas gerti kitą dozę, ir toliau vaisto vartokite įprasta tvarka.

Nustojus vartoti Modigraf

Nustojus vartoti Modigraf, gali padidėti persodinto organo atmetimo rizika. Nenustokite vartoti vaisto tol, kol Jūsų gydytojas nenurodys tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Modigraf slopina Jūsų organizmo gynybos mechanizmus (imuninę sistemą). Dėl šios priežasties Jūsų organizmas nebegalės kovoti su infekcija tiek pat veiksmingai. Todėl gydymo Modigraf Jūs galite būti labiau linkę į infekcines ligas. Kai kurios infekcijos gali būti sunkios arba mirtinos, įskaitant infekcijas, sukeliamas bakterijų, virusų, grybų, parazitų ar kitas infekcijas.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei Jums pasireiškia infekcijos požymių, įskaitant:

- karščiavimą, kosulį, gerklės skausmą, silpnumą ar bendrą prastą savijautą;
- atminties praradimą, mąstymo sutrikimą, sunkumą vaikščioti ar regėjimo praradimą – tai gali būti dėl labai retos, sunkios smegenų infekcijos, kuri gali būti mirtina (progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos arba PDL).

Gali pasireikšti sunkių reakcijų, įskaitant alergines ir anafilaksines reakcijas (labai sunkias alergines reakcijas, kurių metu galimas ir kvėpavimo pasunkėjimas ir kurioms gydyti reikia neatidėliotinos gydytojo pagalbos). Po gydymo Modigraf stebėta gerybinių ir piktybinių auglių.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė (ar manote, kad pasireiškė) bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis:

Sunkūs dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- virškinamojo trakto perforacija: stiprus pilvo skausmas, lydimas (tačiau nebūtinai) kitų simptomų, tokių kaip drebulys, karščiavimas, pykinimas ar vėmimas;
- nepakankama transplantato funkcija;
- neryškus matymas.

Sunkūs nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- trombinė mikroangiopatija (smulkiausių kraujagyslių pažeidimas), įskaitant hemolizinį ureminį sindromą – būklę, kai pasireiškia šie simptomai: mažas išskiriamo šlapimo kiekis ar visiškai jo nebuvimas (ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas), itin didelis nuovargis, odos arba akių pageltimas (gelta) ir neįprastos kraujosruvos arba kraujavimas ir infekcijos požymiai.

Sunkūs reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- trombinė trombocitopeninė purpura – būklė, kai pažeidžiamos smulkiausios kraujagyslės ir kuriai būdingas karščiavimas ir kraujosruvos (raudoni taškeliai) po oda, taip pat gali atsirasti (tačiau nebūtinai) nepaaiškinamas didelis nuovargis, sumišimas, odos ar akių pageltimas (gelta) ir pasireikšti ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo simptomai (mažas išskiriamo šlapimo kiekis ar visiškai jo nebuvimas), regos praradimas ir traukuliai;
- toksinė epidermio nekrolizė: odos ar gleivinių erozija ir pūslių, raudona patinusi oda, kuri atsiskuosi didesne kūno srityse;
- aklumas.

Sunkūs labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas: plačiai išplitęs nepaaiškinamas odos skausmas, veido patinimas, sunki liga, kurios metu atsiranda odos, burnos, akių ir lytinių organų pūslių, dilgėlinė, liežuvio patinimas, plintantis raudonos ar violetinės spalvos išbėrimas, odos lupimasis;
- *Torsades de pointes*: širdies susitraukimų dažnio pokytis be kitų simptomų arba kartu su jais, kaip antai su krūtinės skausmu (angina), apalpimu, galvos svaigimu arba pykinimu, širdies plakimo jutimu ir kvėpavimo pasunkėjimu.

Sunkūs šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- oportunistinės infekcijos (bakterinės, grybelinės, virusinės ir pirmuonių sukeltos infekcijos): ilgalaikis viduriavimas, karščiavimas ir gerklės skausmas;
- buvo gauta pranešimų apie gerybinius ir piktybinius navikus, kurie atsirado po gydymo, dėl imuninės sistemos slopinimo, įskaitant piktybinį odos vėžį ir Kapoši sarkomą (reto tipo vėžį, kuris gali pasireikšti odos pažeidimais). Simptomai apima odos pakitimus, tokius kaip nauja arba besikeičianti spalva, pažeidimai ar gumbai;
- gauta pranešimų apie atvejus, kai pasireiškė gryna eritropoezės ląstelių aplazija (labai smarkiai sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis), hemolizinė anemija (dėl nenormalaus raudonųjų kraujo ląstelių irimo sumažėjęs jų kiekis kartu su nuovargiu) ir febrili neutropenija (baltųjų kraujo ląstelių, kovojančių su infekcijomis, kiekio sumažėjimas kartu su karščiavimu). Tikslus šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas. Galite nejausti jokių simptomų arba, priklausomai nuo būklės sunkumo, gali pasireikšti: nuovargis, apatija, nenormalus odos blyškumas (išbalimas), dusulys, galvos svaigimas, galvos skausmas, krūtinės skausmas ir šaltos rankos bei pėdos;
- agranulocitozės atvejai (labai smarkiai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis kartu su opomis burnoje, karščiavimu ir infekcija (-omis)). Galite nejausti jokių simptomų arba gali pasireikšti staigus karščiavimas, sustingimas ir gerklės skausmas;
- alerginės ir anafilaksinės reakcijos su šiais simptomais: staigus niežintis bėrimas (dilgėlinė), rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar ryklės patinimas (galintis sukelti sunkumą ryti ar kvėpuoti). Taip pat galite jausti, kad nualpsite;

- užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES): galvos skausmas, sumišimas, nuotaikos pokyčiai, priepuoliai ir regėjimo sutrikimai. Tai gali būti sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu, požymiai. Buvo gauta pranešimų, kad užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas pasireiškė kai kuriems takrolimuzu gydomiems pacientams;
- optinė neuropatija (regos nervo pažeidimas): regėjimo sutrikimai, tokie kaip neryškus matymas, pasikeitęs spalvinis matymas, pablogėjęs smulkių detalių matymas ar sumažėjęs regėjimo laukas.

Pavartojus Modigraf taip pat gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis ir jis gali būti sunkus.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, cukrinis diabetas, padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- miego sutrikimai;
- drebulys, galvos skausmas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys;
- viduriavimas, pykinimas;
- inkstų sutrikimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs kraujo ląstelių (trombocitų, raudonųjų ar baltųjų kraujo ląstelių) skaičius, padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius, pakitęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (stebimi kraujo tyrimų rezultatuose);
- sumažėjęs magnio, fosforo, kalio, kalcio arba natrio kiekis kraujyje, skysčių sankaupa, padidėjęs šlapimo rūgšties arba lipidų kiekis kraujyje, apetito stoka, padidėjęs kraujo rūgštingumas, kitokie kraujyje esančių druskų pokyčiai (nustatomi kraujo tyrimais);
- nerimas, sumišimas ir orientacijos sutrikimas, depresija, nuotaikos pokyčiai, naktiniai košmarai, haliucinacijos, psichikos sutrikimai;
- traukuliai, suvokimo sutrikimai, rankų ir kojų dilgčiojimas ir tirpimas (kartais skausmingi), galvos svaigimas, sutrikęs gebėjimas rašyti, nervų sistemos sutrikimai;
- padidėjęs akių jautrumas šviesai, akių sutrikimai;
- spengimas ausyse;
- sumažėjusi kraujotaka širdies kraujagyslėse, dažnesnis širdies plakimas;
- kraujavimas, dalinis arba visiškas kraujagyslių užkimšimas, sumažėjęs kraujospūdis;
- dusulys, plaučių audinio pakitimai, skysčio sankaupa aplink plaučius, gerklės uždegimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai;
- uždegimas arba opos, sukeliančios pilvo skausmą arba viduriavimą, kraujavimą iš skrandžio, uždegimas arba opos burnoje, skysčio sankaupa pilve, vėmimas, pilvo skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, vidurių pūtimas, tuštinimasis skystomis išmatomis, skrandžio sutrikimai;
- tulžies latako sutrikimas, odos pageltimas dėl kepenų funkcijos sutrikimo, kepenų audinio pažeidimai ir kepenų uždegimas;
- niežulys, bėrimas, nuplikimas, spuogai, padidėjęs prakaitavimas;
- sąnarių, galūnių, nugaros ir pėdų skausmas, raumenų spazmai;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, sumažėjusi šlapimo gamyba, sutrikęs arba skausmingas šlapinimasis;
- bendrasis silpnumas, karščiavimas, skysčių sankaupa organizme, skausmas ir nemalonūs pojūčiai, padidėjęs kraujyje šarminės fosfatazės kiekis, padidėjęs kūno svoris, sutrikęs kūno temperatūros pojūtis.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujo krešumo sutrikimai, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius (nustatomas kraujo tyrimais);
- sumažėjęs skysčių kiekis organizme;
- sumažėjęs baltymo arba cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje, padidėjęs fosfatų kiekis kraujyje;
- koma, kraujo išsiliejimas į galvos smegenis, insultas, paralyžius, galvos smegenų sutrikimai, kalbos sutrikimai, atminties sutrikimai;

- drumstas akies lęšis;
- klausos sutrikimas;
- nereguliarus širdies ritmas, širdies veiklos sustojimas, širdies pajėgumo susilpnėjimas, širdies raumens sutrikimas, širdies raumens sustorėjimas, stipresnis širdies plakimas, EKG pakitimai, nenormalus širdies ritmas ir pulsas;
- galūnių venų trombozė, šokas;
- kvėpavimo pasunkėjimas, kvėpavimo sistemos sutrikimai, astma;
- žarnų nepraeinamumas, padidėjęs fermento amilazės kiekis kraujyje, skrandžio turinio atpylimas į gerklę, skrandžio ištuštinimo sulėtėjimas;
- odos uždegimas, deginimo pojūtis veikiant saulės šviesai;
- sąnarių sutrikimai;
- negalėjimas pasišlapinti, skausmingos mėnesinės ir nenormalus kraujavimas mėnesinių metu;
- dauginis organų nepakankamumas, į gripą panaši liga, padidėjęs jautrumas karščiui ir šalčiui, spaudimo pojūtis krūtinėje, nervingumas ar nenormali savijauta, padidėjęs fermento laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs kūno svoris.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- dėl pakitusio krešumo smulkios kraujosruvos odoje;
- padidėjęs raumenų tonusas;
- prikurtimas;
- skysčio sanakaupa aplink širdį;
- ūminis dusulys;
- cistų formavimasis kasoje;
- kepenų kraujotakos sutrikimai;
- padidėjęs plaukuotumas;
- troškulys, griuvimas, spaudimo pojūtis krūtinėje, sumažėjęs judrumas, opos.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- raumenų silpnumas;
- nenormalūs širdies vaizdai;
- kepenų nepakankamumas;
- skausmingas šlapinimasis kraujingu šlapimu;
- padidėjęs riebalinio audinio kiekis.

Vaikams ir paaugliams

Pasireiškęs šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams yra toks pats kaip ir suaugusiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Modigraf

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir ant paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Paruoštą suspensiją reikia išgerti nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Modigraf sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra takrolimuzas.
Viename Modigraf 0,2 mg granulių geriamajai suspensijai paketėlyje yra 0,2 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).
Viename Modigraf 1 mg granulių geriamajai suspensijai paketėlyje yra 1 mg takrolimuzo (takrolimuzo monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra: laktozė monohidratas, hipromeliozė (E464) ir kroskarmeliozės natrio druska (E468).

Modigraf išvaizda ir kiekis pakuotėje

Modigraf granulės geriamajai suspensijai yra baltos, supakuotos į paketėlius.
Pakuotėje yra 50 paketėlių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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 1577 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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą takrolimuzo (sisteminio poveikio formų) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus iš klinikinių tyrimų, literatūros ir spontaninių pranešimų gautus duomenis apie Kapoši (*Kaposi*) sarkomos atvejus, įskaitant atvejus, turinčius glaudų ryšį laiko atžvilgiu su vaistinio preparato vartojimu, ir tam tikrą skaičių atvejų, pasibaigusių mirtimi, ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad tarp sisteminio poveikio takrolimuzo vartojimo ir Kapoši sarkomos yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad būtina atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sisteminio poveikio takrolimuzo, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl takrolimuzo (sisteminio poveikio formų), *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra takrolimuzo (sisteminio poveikio formų), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.