

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Modigraf 0,2 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Modigraf 1 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Modigraf 0,2 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Katra paciņa satur 0,2 mg takrolima (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra paciņa satur 94,7 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Modigraf 1 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Katra paciņa satur 1 mg takrolima (*tacrolimusum*) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra paciņa satur 473 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
Baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Transplantāta tremes profilakse pieaugušiem un bērniem nieru, aknu vai sirds allotransplantāta recipientiem.

Allotransplantāta tremes terapijai, kas nepakļaujas ārstēšanai ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem pieaugušiem pacientiem un bērniem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Parakstīt šīs zāles un veikt izmaiņas imūnsupresīvā terapijā drīkst tikai ārsti ar imūnsupresīvās terapijas ordinēšanas un transplantācijas pacientu ārstēšanas pieredzi. Modigraf ir divas reizes dienā lietojama takrolima zāļu forma granulu veidā. Terapijai ar Modigraf nepieciešama rūpīga novērošana, kas jāveic atbilstoši apmācītam un aprīkotam personālam.

Devas

Ieteicamās sākumdevas, kas norādītas turpmāk, paredzēts izmantot tikai kā vadlīnijas. Modigraf parasti ordinē kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem sākotnējā pēcoperācijas periodā. Deva var atšķirties atkarībā no izvēlētas imūnsupresīvās terapijas shēmas. Modigraf deva jāizvēlas galvenokārt, balstoties uz klīnisku tremes novērtējumu un individuālu katra pacienta panesību, ko izvērtē, nosakot koncentrācijas līmeni asinīs (skatīt zemāk "Zāļu lietošanas kontrole"). Ja novēro klīniskas tremes pazīmes, jāpārskatī imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

Ieteicama rūpīga un bieža takrolima minimālās koncentrācijas kontrole pirmajās 2 nedēļās pēc transplantācijas, lai pārliecinātos par atbilstošu aktīvās vielas iedarbību tūlītējā pēctransplantācijas periodā. Tā kā takrolims ir viela ar zemu klīrensu, var paiet vairākas dienas pēc Modigraf devas pielāgošanas līdz tiek sasniegta līdzsvara koncentrācija (skatīt zemāk „Zāļu lietošanas kontrole” un 5.2. apakšpunktu).

Modigraf nedrīkst aizstāt ar ilgstošās darbības kapsulām (Advagraf), jo nevar izslēgt divu zāļu formu klīniski nozīmīgu biopieejamības atšķirību. Parasti neuzmanības izraisīta, netīša vai nepārraudzīta ātrās vai ilgstošās darbības takrolima zāļu formu maiņa nav droša. Klīniski nozīmīgu takrolima sistēmiskās iedarbības atšķirību dēļ, tā var izraisīt transplantāta tremi vai palielināt nevēlamu blakusparādību, arī nepietiekama vai pārmērīga imūnnomākuma, sastopamību. Pacienti visu laiku jālieto viena takrolima zāļu forma atbilstoši dozēšanas shēmai; zāļu formu vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā). Pēc pārejas uz kādu citu zāļu formu, lai nodrošinātu takrolima sistēmiskās iedarbības saglabāšanos, jāveic terapeitiska zāļu uzraudzība un jāpielāgo deva.

Nieru transplantāta tremes profilakse

Pieaugušie

Terapija ar iekšķīgi lietojamu Modigraf jāsāk ar 0,20 – 0,30 mg/kg/diennaktī, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk 24 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Ja devu nevar lietot iekšķīgi pacienta klīniskā stāvokļa dēļ, jāsāk intravenoza terapija ar 0,05 – 0,10 mg/kg/dienā (Prograf 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) nepārtrauktas 24 stundas ilgas infūzijas veidā.

Pediātriskā populācija

Iekšķīgi lietojamu sākumdevu 0,30 mg/kg/diennaktī lieto, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā). Ja pacienta klīniskā stāvokļa dēļ devu nevar lietot iekšķīgi, sākumdeva jāievada intravenozi 0,075 – 0,100 mg/kg/dienā (Prograf 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) nepārtrauktas 24 stundas ilgas infūzijas veidā.

Devas pielāgošana pēctransplantācijas perioda laikā pieaugušajiem un pediātriskās populācijas pacientiem

Periodā pēc transplantācijas takrolima deva parasti jāsamazina. Dažos gadījumos vienlaikus var nelietot citus imūnsupresīvus līdzekļus (divkārša terapija ar takrolimu). Pacienta stāvokļa uzlabošanās periodā pēc transplantācijas var mainīt takrolima farmakokinētiku un var rasties nepieciešamība pēc devas pielāgošanas.

Aknu transplantāta tremes profilakse

Pieaugušie

Terapija ar Modigraf jāsāk ar 0,10 – 0,20 mg/kg/dienā iekšķīgi, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk aptuveni 12 stundu laikā pēc operācijas beigām.

Ja pacienta klīniskā stāvokļa dēļ devu nevar lietot iekšķīgi, jāsāk intravenoza terapija ar 0,01 – 0,05 mg/kg/dienā (Prograf 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) nepārtrauktas 24 stundas ilgas infūzijas veidā.

Pediātriskā populācija

Iekšķīgi lietojamu sākumdevu 0,30 mg/kg/dienā lieto, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā). Ja pacienta klīniskā stāvokļa dēļ devu nevar lietot iekšķīgi, sākumdeva jāievada intravenozi 0,05 mg/kg/dienā (Prograf 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) nepārtrauktas 24 stundas ilgas infūzijas veidā.

Devas pielāgošana pēctransplantācijas perioda laikā pieaugušajiem un pediātriskās populācijas pacientiem

Periodā pēc transplantācijas takrolima deva parasti jāsamazina. Dažos gadījumos vienlaikus var nelietot citus imūnsupresīvus līdzekļus (takrolima monoterapija). Pacienta stāvokļa uzlabošanās periodā pēc transplantācijas var izmainīties takrolima farmakokinētika un var rasties nepieciešamība pēc devas pielāgošanas.

Sirds transplantāta tremes profilakse

Pieaugušie

Modigraf var lietot kopā ar antiviēlu indukciju (atļauts aizkavēti sākt takrolima terapiju), vai kā alternatīvu klīniski stabiliem pacientiem bez antiviēlu indukcijas.

Pēc antiviēlu indukcijas, terapija ar iekšķīgi lietojamu Modigraf jāsāk ar 0,075 mg/kg/dienā, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā). Lietošana jāsāk 5 dienu laikā pēc operācijas pabeigšanas, līdzko pacienta stāvoklis ir stabilizējies. Ja devu nevar lietot iekšķīgi pacienta klīniskā stāvokļa dēļ, jāsāk intravenoza terapija ar 0,01 – 0,02 mg/kg/dienā (Prograf 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) nepārtrauktas 24 stundas ilgas infūzijas veidā.

Publicēta alternatīva stratēģija, kurā iekšķīgi takrolimu lietoja 12 stundu laikā pēc transplantācijas. Šī pieeja paredzēta pacientiem bez orgānu darbības traucējumiem (piemēram, nieru disfunkcijas). Šajā gadījumā takrolima sākumdeva 2 – 4 mg dienā tika lietota kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu un kortikosteroīdiem vai kombinācijā ar sirolimu un kortikosteroīdiem.

Pediatriskā populācija

Takrolims tika lietots kopā ar antiviēlu indukciju vai bez tās bērniem ar sirds transplantātu. Pacientiem bez antiviēlu indukcijas, sākot terapiju ar takrolimu intravenozi, ieteicamā sākumdeva ir 0,03 – 0,05 mg/kg/dienā (Prograf 5 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai) nepārtrauktas 24 stundas ilgas infūzijas veidā, lai sasniegtu takrolima kopējo koncentrāciju asinīs 15 – 25 nanogrami/ml. Pacientiem jāpāriet uz perorālu terapiju tiklīdz tas klīniski ir iespējams. Iekšķīga terapija jāsāk ar 0,30 mg/kg/dienā devu, sākot 8 – 12 stundu laikā pēc intravenozas terapijas pārtraukšanas.

Pēc antiviēlu indukcijas, ja Modigraf sāk lietot iekšķīgi, ieteicamā sākumdeva ir 0,10 – 0,30 mg/kg/dienā, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Devas pielāgošana pēctransplantācijas perioda laikā pieaugušajiem un pediatriskās populācijas pacientiem

Periodā pēc transplantācijas takrolima deva parasti jāsamazina. Pacienta stāvokļa uzlabošanās periodā pēc transplantācijas var izmainīties takrolima farmakokinētika un var rasties nepieciešamība pēc devas pielāgošanas.

Savstarpēja Modigraf un Prograf takrolima zāļu formu aizstāšana

Veseliem cilvēkiem takrolima sistēmiskā iedarbība (AUC) Modigraf zāļu formā bija apmēram par 18% lielāka nekā Prograf kapsulām, lietojot pa vienai devai. Nav pieejami dati par Modigraf granulu lietošanas drošumu pēc īslaicīgas Prograf vai Advagraf lietošanas kritiski slimiem pacientiem.

Allotransplantāta recipientiem ar stabilu stāvokli, kuri saņem Modigraf granulu balstterapiju un kam nepieciešama terapijas aizstāšana ar Prograf kapsulām, pāreja jāveic, izvēloties analogisku kopējo diennakts devu 1:1 mg:mg. Ja analogiskas devas nav iespējamās, Prograf kopējā dienas deva jānoapaļo uz augšu līdz tuvākam iespējamam daudzumam, lielāko devu lietojot no rīta, bet mazāko vakarā.

Tāpat, lai pacientiem pārietu no Prograf kapsulu uz Modigraf granulu lietošanu, vislabāk, ja Modigraf kopējā dienas deva ir vienāda ar Prograf kopējo dienas devu. Ja pāreja ar vienādiem zāļu daudzumiem nav iespējama, Modigraf kopējā dienas deva jānoapaļo uz leju līdz tuvākai iespējamai kopējai dienas devai, izmantojot 0,2 mg un 1 mg paciņas.

Modigraf granulu kopējā dienas deva jālieto 2 vienādās devās. Ja vienādas devas nav iespējams noteikt, lielākā deva jālieto no rīta, bet mazākā deva vakarā. Modigraf paciņu saturu nedrīkst lietot sadalot.

Piemērs: Prograf kapsulu kopējā dienas deva ir 1 mg no rīta un 0,5 mg vakarā. Pēc tam lieto Modigraf kopējo dienas devu 1,4 mg, sadalot pa 0,8 mg no rīta un 0,6 mg vakarā.

Pirms pāriešanas un 1 nedēļu pēc tās, jānovēro takrolima minimālā koncentrācija. Nepieciešama devas pielāgošana, lai nodrošinātu un uzturētu līdzīgu sistēmisku iedarbību.

Terapijas maiņa no ciklosporīna uz takrolimu

Mainot pacientiem terapiju, kas balstīta uz ciklosporīnu, pret terapiju, kam pamatā ir takrolims, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā). Vienlaicīga ciklosporīna un takrolima lietošana nav ieteicama. Pirms uzsākt terapiju ar takrolimu, jānovērtē ciklosporīna koncentrācija asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Ja ir paaugstināta ciklosporīna koncentrācija asinīs, lietošana jāatliek. Praksē, terapiju ar takrolimu uzsāk 12 – 24 stundas pēc ciklosporīna lietošanas pārtraukšanas. Pēc terapijas maiņas jāturpina kontrolēt ciklosporīna koncentrācija asinīs, jo ciklosporīna klīrenss var izmainīties.

Allotransplantāta tremes terapija

Lai ārstētu tremes reakcijas epizodes, var lietot palielinātas takrolima devas, papildu kortikosteroīdu terapiju un īsus monoklonālo vai poliklonālo antivielu terapijas kursus. Ja novēro tādas toksicitātes pazīmes kā smagas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktā), var rasties nepieciešamība mazināt Modigraf devu.

Allotransplantāta tremes terapija pēc nieru vai aknu transplantācijas – pieaugušiem un pediatriskās populācijas pacientiem

Lai citus imūnsupresīvus līdzekļus nomainītu uz Modigraf divas reizes dienā, terapija jāsāk ar iekšķīgi lietojamo sākuma devu, kas ieteicama primārai imūnsupresijai.

Allotransplantāta tremes terapija pēc sirds transplantācijas – pieaugušiem un pediatriskās populācijas pacientiem

Pieaugušiem pacientiem, kuriem terapiju nomaina uz Modigraf, sākuma iekšķīgi lietojamā deva 0,15 mg/kg/dienā jālieto, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā). Pediatriskās populācijas pacientiem, pārejot uz takrolima terapiju, sākumdeva 0,20 – 0,30 mg/kg/dienā jālieto iekšķīgi, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Allotransplantāta tremes terapija pēc cita veida allotransplantācijas

Ieteikumi par devām plaušu, aizkuņģa dziedzera un zarnu transplantācijas gadījumā balstās uz ierobežotiem prospektīvu klīnisko pētījumu datiem ar Prograf zāļu formu. Pacienti pēc plaušu transplantācijas Prograf lietoja iekšķīgi - sākuma devā 0,10 - 0,15 mg/kg/dienā, pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas - iekšķīgi sākuma devā 0,2 mg/kg/dienā, pēc zarnu transplantācijas - iekšķīgi sākuma devā 0,3 mg/kg/dienā.

Zāļu lietošanas kontrole

Devas galvenokārt jāizvēlas, ņemot vērā tremes klīnisko novērtējumu un panesību katram konkrētam pacientam, kontrolējot kopējo takrolima minimālo koncentrāciju asinīs.

Kā palīg līdzeklis devas pielāgošanai, pieejami vairāki imunoloģiskie testi takrolima koncentrācijas noteikšanai asinīs. Jāveic rūpīga literatūrā publicēto koncentrāciju salīdzināšana ar individuāliem klīniskās prakses rādītājiem, izmantojot zināšanas par lietotām imunoloģisko testu metodēm. Patreiz klīniskā praksē kopējo koncentrāciju asinīs nosaka ar imunoloģiskiem testiem. Attiecība starp takrolima minimālo koncentrāciju (C_{12}) un sistēmisko iedarbību (AUC_{0-12}) ir līdzīga divām zāļu formām - Modigraf granulām un Prograf kapsulām.

Periodā pēc transplantācijas jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs. Takrolima minimālā koncentrācija asinīs jānosaka aptuveni 12 stundas pēc Modigraf granulu lietošanas, tieši pirms nākamās devas. Ieteicama minimālās koncentrācijas bieža novērošana agrīnā pēctransplantācijas periodā 2 nedēļu laikā, kuram seko periodiska kontrole balstterapijas laikā. Takrolima minimālais līmenis asinīs jākontrolē vismaz divas reizes nedēļā agrīnā pēctransplantācijas periodā un pēc tam regulāri balstterapijas laikā. Takrolima minimālais līmenis asinīs rūpīgi jākontrolē arī tad, ja novēro toksicitātes vai akūtas tremes reakcijas klīniskas pazīmes, pēc pārejas no Modigraf granulu uz Prograf kapsulu lietošanu, devas pielāgošanas, imūnsupresīvas terapijas shēmas maiņas vai pēc vienlaikus lietošanas ar vielām, kas var mainīt takrolima koncentrāciju asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu). Koncentrācijas asinīs noteikšanas biežums atkarīgs no klīniskās nepieciešamības. Tā kā takrolims ir viela ar zemu klīrensu, pēc Modigraf devas pielāgošanas var paiet vairākas dienas līdz nepieciešamās līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka lielāko pacientu daļu var veiksmīgi ārstēt, ja takrolima minimālā koncentrācija asinīs tiek uzturēta zem 20 nanogramiem/ml. Interpretējot koncentrāciju asinīs, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis. Klīniskā praksē agrīnā pēctransplantācijas periodā minimālā koncentrācija asinīs recipientiem ar aknu transplantātu parasti ir robežās no 5 līdz 20 nanogramiem/ml un no 10 līdz 20 nanogramiem/ml pacientiem ar nieru un sirds transplantātu. Līdz ar to turpmākās balstterapijas laikā koncentrācija asinīs recipientiem ar aknu, nieru un sirds transplantātu parasti ir 5 – 15 nanogrami/ml.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešama devas mazināšana, lai minimālo koncentrāciju asinīs uzturētu rekomendētajās mērķa robežās.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā nieru darbība neietekmē takrolima farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu), nav nepieciešama devas pielāgošana. Tomēr, sakarā ar takrolima iespējamu nefrotoksisko ietekmi, ieteicama rūpīga nieru funkcijas kontrole (tajā skaitā regulāra kreatinīna koncentrācijas noteikšana serumā, kreatinīna klīrensa aprēķināšana un izdalītā urīna kontrole).

Rase

Salīdzinot ar balto rasi, melnādainiem pacientiem var būt nepieciešamas lielākas takrolima devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju.

Dzimums

Nav nekādu pierādījumu, ka vīriešiem un sievietēm jālieto atšķirīgas devas, lai sasniegtu vienādu minimālo koncentrāciju.

Gados vecāki pacienti

Pateiz nav datu, kas liecinātu, ka gados vecākiem cilvēkiem nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Parasti pediatriskās populācijas pacientiem vajadzīgas 1,5 – 2 reizes lielākas devas nekā pieaugušajiem, lai sasniegtu līdzīgu līmeni asinīs.

Lietošanas veids

Ārstēšanu ar takrolimu parasti sāk ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām. Ja tas nepieciešams, takrolima lietošanu var sākt ar ūdenī izšķīdinātām Modigraf granulām, ko ievada pa nazogastrālu zondi.

Ieteicams iekšķīgi lietojamo Modigraf dienas devu lietot, sadalot 2 devās (piemēram, no rīta un vakarā).

Lai sasniegtu maksimālu zāļu uzsūkšanos, Modigraf granulas parasti vēlams lietot tukšā dūšā vai vismaz 1 stundu pirms vai 2 līdz 3 stundas pēc ēdienreizes (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nepieciešamo devu aprēķina pēc pacienta ķermeņa masas minimālā iespējamā paciņu skaita lietošanai. Jālieto 2 ml ūdens (istabas temperatūrā) uz 1 mg takrolima, lai krūzē pagatavotu suspensiju (maksimāli 50 ml, atkarībā no ķermeņa masas). Materiālus, kas satur polivinilhlorīdu (PVH) lietot nedrīkst (skatīt 6.2. apakšpunktu). Granulas pievieno ūdenim un samaisa. Nav ieteicams lietot jebkādus šķidrumus vai rīkus, lai iztukšotu paciņu. Pacients suspensiju var ievilkt šļircē vai norīt tāpat. Pēc tam krūzi izskalo ar tādu pašu ūdens daudzumu un pacients to izdzer. Suspensija jālieto nekavējoties pēc pagatavošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret takrolimu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret citiem makrolīdiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dati par Modigraf granulu lietošanas drošumu pēc īslaicīgas Prograf vai Advagraf lietošanas kritiski slimiem pacientiem nav pieejami.

Modigraf nedrīkst aizstāt ar Advagraf, jo nevar izslēgt klīniski nozīmīgu biopieejamības atšķirību abām zāļu formām. Novērotas lietošanas kļūdas, arī neuzmanības izraisīta, nejauša vai nepārraudzīta ātrās vai ilgstošās darbības takrolima zāļu formu maiņa. Tas izraisīja nopietnas blakusparādības, arī transplantāta tremi vai citas blakusparādības, kas var rasties nepietiekamas vai pārmērīgas takrolima iedarbības dēļ. Pacienti visu laiku jālieto viena takrolima zāļu forma pēc atbilstošas dozēšanas shēmas katru dienu; zāļu formas vai lietošanas shēmu drīkst mainīt tikai stingrā transplantācijas speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktā).

Sākotnējā pēctransplantācijas periodā parasti regulāri jākontrolē šādi rādītāji: asinsspiediens, EKG, neiroloģiskais un vizuālais stāvoklis, glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā, elektrolītu (īpaši kālija) līmenis, aknu un nieru darbības testi, hematoloģiskie rādītāji, asinsreces rādītāji un plazmas olbaltumvielu līmenis. Ja novēro klīniski nozīmīgas pārmaiņas, jāapsver imūnsupresīvās terapijas shēmas maiņa.

Vielas ar iespējamu mijiedarbību

CYP3A4 inhibitorus vai induktorus vienlaikus ar takrolimu drīkst lietot tikai pēc konsultācijas ar transplantācijas speciālistu, jo iespējama zāļu mijiedarbība, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā atgrūšanu vai toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inhibitoriem var paaugstināt takrolima koncentrāciju asinīs, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tai skaitā nefrotoksicitāti, neirotoksicitāti un QT intervāla pagarināšanos. Ieteicams izvairīties no spēcīgo CYP3A4 inhibitoru (tādu kā ritonavīra, kobicistata, ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, vorikonazola, telitromicīna, klaritromicīna vai josamicīna) vienlaicīgas lietošanas ar takrolimu. Ja tas nav iespējams, transplantācijas speciālista uzraudzībā bieži jākontrolē takrolima koncentrācija asinīs, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām, lai pēc vajadzības pielāgotu takrolima devu un uzturētu līdzīgu takrolima iedarbību. Rūpīgi jākontrolē arī nieru darbība, EKG, tai skaitā QT intervāls, un pacienta klīniskais stāvoklis.

Devas pielāgošana jāveic, ņemot vērā katra pacienta individuālo stāvokli. Var būt nepieciešama devas samazināšana tūlīt pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat CYP3A4 inhibitoru lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu, tādējādi izraisot subterapeitisku takrolima koncentrāciju asinīs, tāpēc nepieciešama rūpīga kontrole un transplantācijas speciālista uzraudzība.

CYP3A4 induktori

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem var pazemināt takrolima koncentrāciju asinīs, kas var paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku. Ieteicams izvairīties no spēcīgo CYP3A4 induktoru (tādu kā rifampicīna, fenitoīna, karbamazepīna) vienlaicīgas lietošanas ar takrolimu. Ja tas nav iespējams, transplantācijas speciālista uzraudzībā takrolima koncentrācija asinīs bieži jākontrolē, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām, lai pēc vajadzības pielāgotu takrolima devu un saglabātu līdzīgu takrolima iedarbību. Rūpīgi jākontrolē arī transplantāta darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tāpat CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolima metabolisma ātrumu, tādējādi izraisot subterapeitisku takrolima koncentrāciju asinīs, tāpēc nepieciešama rūpīga kontrole un transplantācijas speciālista uzraudzība un pārraudzība.

P-glikoproteīns

Lietojot takrolimu vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties takrolima līmenis. Rūpīgi jākontrolē takrolima līmenis asinīs un pacienta klīniskais stāvoklis. Var būt nepieciešama takrolima devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstniecības augu preparāti

Modigraf lietošanas laikā jāizvairās no divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu vai citu ārstniecības augu preparātu lietošanas, jo pastāv mijiedarbības risks, kas spēj vai samazināt takrolima koncentrāciju asinīs un samazināja takrolima terapeitisko efektivitāti, vai paaugstināt takrolima koncentrāciju asinīs un takrolima toksicitātes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citas mijiedarbības

Jāizvairās no kombinētas ciklosporīna un takrolima lietošanas, takrolims jālieto uzmanīgi pacientiem, kas iepriekš lietojuši ciklosporīnu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju saudzējošo diurētisko līdzekļu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Noteiktas takrolima kombinācijas ar zālēm, kam piemīt neirotoksiska ietekme, var palielināt šīs ietekmes riskus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vakcinācija

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcinēšanu, un vakcinācija ārstēšanas laikā ar takrolimu var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas.

Nefrotoksicitāte

Takrolima lietošana var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos pacientiem pēc transplantācijas. Akūtie nieru darbības traucējumi bez aktīvas iejaukšanās var attīstīties līdz hroniskiem nieru darbības traucējumiem. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jākontrolē, jo var būt nepieciešama takrolima devas samazināšana. Nefrotoksicitātes risks var paaugstināties, ja takrolimu lieto vienlaicīgi ar nefrotoksicitāti izraisošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas takrolima lietošanas ar zālēm, kurām ir nefrotoksiska iedarbība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, rūpīgi jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs un nieru darbība, un nefrotoksicitātes gadījumā jāapsver devas samazināšana.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Pacientiem ārstēšanas laikā ar takrolimu novēroja kuņģa un zarnu trakta perforāciju. Tā kā kuņģa un zarnu trakta perforācija ir medicīniski nopietns stāvoklis, un tā var būt dzīvībai bīstama, nekavējoties jāapsver atbilstoša ārstēšana, parādoties pirmajiem aizdomīgiem simptomiem vai pazīmēm.

Tā kā epizodiskas caurejas laikā takrolima līmenis asinīs var būtiski mainīties, šajā laikā ieteicama papildu takrolima koncentrācijas kontrole asinīs.

Sirds funkcijas traucējumi

Retos gadījumos pacientiem novērota kambaru hipertrofija vai starpsienas hipertrofija, kas ziņotas kā kardiomiopātijas. Vairums gadījumu bija atgriezeniski un radās galvenokārt tad, kad takrolima minimālā koncentrācija asinīs bija daudz lielāka par ieteicamo maksimālo līmeni. Citi faktori, kurus novēroja saistībā ar palielinātu šo klīnisko stāvokļu risku, bija iepriekš eksistējoša sirds slimība, kortikosteroīdu lietošana, hipertensija, nieru vai aknu darbības traucējumi, infekcijas, pārmērīgs šķidruma daudzums organismā un tūska. Sakarā ar to, augsta riska pacienti, īpaši mazi bērni un tie, kas saņem nozīmīgu imūnsupresīvu terapiju, jākontrolē, veicot ehokardiogrāfiju vai EKG pirms un pēc transplantācijas (piemēram, sākumā pēc 3 mēnešiem un tad pēc 9 – 12 mēnešiem). Konstatējot novirzes no normas, jāapsver Modigraf devas mazināšana vai maiņa uz citu imūnsupresīvu līdzekli. Takrolims var pagarināt QT intervālu un spēj izraisīt *Torsades de pointes*. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem ir QT intervāla pagarināšanās riska faktori, ieskaitot pacientus, kam anamnezē vai ģimenes vēsturē ir QT intervāla pagarināšanās, sastrēguma sirds mazspēja, bradikārija un elektrolītu novirzes no normas. Piesardzība arī jāievēro pacientiem, kuriem ir diagnosticēts iedzimts pagarinātā QT intervāla sindroms vai iegūts pagarinātā QT intervāla sindroms, vai ir aizdomas par to, kā arī pacientiem, kas vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, inducē elektrolītu novirzes no normas vai zināms, ka šīs zāles pastiprina takrolima iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Limfoproliferatīvi traucējumi un ļaundabīgas slimības

Pacienti ārstēšanas laikā ar takrolimu novēroja ar Epšteina-Barra vīrusu (EBV) saistītus limfoproliferatīvus traucējumus un citus ļaundabīgus audzējus, tostarp ādas vēzi un Kapoši sarkomu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana kombinācijā ar tādiem imūnsupresīviem līdzekļiem kā antilimfocītu antivielas (piemēram, baziliksīmabs, daklizumabs), paaugstina EBV-saistītu limfoproliferatīvu traucējumu risku. Pacienti ar negatīvu EBV-Vīrusa Kapsīda Antigēnu (VCA) ziņots par paaugstinātu limfoproliferatīvu traucējumu attīstības risku. Līdz ar to šai pacientu grupai obligāti pirms ārstēšanas ar Modigraf uzsākšanas jānosaka EBV-VCA serumā. Ieteicams rūpīgi kontrolēt EBV-polimerāzes ķēdes reakciju (PCR) visā ārstēšanas periodā. Pozitīva EBV-PCR reakcija var pastāvēt vairākus mēnešus un tā pati par sevi nenorāda uz limfoproliferatīvu slimību vai limfomu.

Par Kapoši sarkomu, tostarp gadījumiem ar slimības agresīvu formu un letāliem iznākumiem, ir ziņots pacientiem, kuri saņem takrolimu. Dažos gadījumos Kapoši sarkomas regresija ir novērota pēc imūnsupresijas intensitātes mazināšanās.

Tāpat kā citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā, ļaundabīgu ādas pārmaiņu iespējamā riska dēļ jāierobežo saules staru un UV starojuma ietekme, valkājot aizsargājošu apģērbu un lietojot saules aizsargkrēmu ar augstu aizsardzības faktoru.

Tāpat kā lietojot citus spēcīgus imunitāti nomācošus līdzekļus, sekundāra vēža risks nav zināms.

Infekcijas, tai skaitā oportūnistiskās infekcijas

Pacienti, kas tiek ārstēti ar imūnsupresantiem, ieskaitot Modigraf, ir pakļauti infekcijai, tai skaitā oportūnistisko infekciju (bakteriālu, sēnīšinfekciju, vīrusu izraisītu un vienkāršu izraisītu) rašanās riskam, tādu kā CMV (citomegalovīrusa) infekcija, ar BK vīrusu saistīta nefropātija un ar Džona Kaningema (JC) vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (*progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML). Pacienti arī pastāv paaugstināts inficēšanas risks ar vīrusu hepatītiem (piemēram, B un C hepatīta reaktivācija un *de novo* infekcijas, kā arī E hepatīts, kas var attīstīties hroniskajā formā). Šīs infekcijas bieži ir saistītas ar augstu kopējo imūnsupresīvo slodzi un var izraisīt nopietnas vai letālas sekas, tai skaitā transplantāta atgrūšanu, kas ārstam jāņem vērā, veicot dažādus izmeklējumus imūnsupresētiem pacientiem ar pasliktinātu aknu vai nieru darbību vai neiroloģiskiem simptomiem.

Novērsšana un ārstēšana jāveic saskaņā ar atbilstošām klīniskām vadlīnijām.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES)

Ziņots, ka ar takrolimu ārstētiem pacientiem attīstās mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Ja takrolimu lietojošiem pacientiem rodas par PRES liecinoši simptomi, piemēram, galvassāpes, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, krampji un redzes traucējumi, jāveic radioloģiska procedūra (piemēram, MR skenēšana). Ja tiek diagnosticēts PRES, ieteicams nodrošināt atbilstošu asinsspiediena un krampju kontroli un tūlīt pārtraukt sistēmisku takrolima lietošanu. Pēc atbilstošu pasākumu veikšanas lielākā daļa pacientu atveseļojas.

Acu bojājumi

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar takrolimu, ziņots par acu bojājumiem, dažreiz progresējošiem līdz redzes zudumam. Dažos gadījumos ziņoja par lēmumu pāriet uz alternatīvu imūnsupresiju. Pacienti jābrīdina par nepieciešamību ziņot par izmaiņām redzes asumā, izmaiņām krāsu redzē, neskaidru redzi vai redzes lauka defektiem, un šādos gadījumos ir ieteicams nekavējošs novērtējums un nosūtīšana pie acu ārsta, ja nepieciešams.

Trombotiskā mikroangiopātija (TMA) (tai skaitā, hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS) un trombotiskā trombocitopēniska purpura (TTP))

TMA diagnoze, tai skaitā, trombotiskā trombocitopēniska purpura (TTP) un hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS), kas dažreiz izraisa nieru mazspēju vai letālu iznākumu, jāņem vērā pacientiem ar hemolītisko anēmiju, trombocitopēniju, nogurumu, svārstīgām neiroloģiskām izpausmēm, nieru

darbības traucējumiem un drudzi. Ja tiek diagnosticēta TMA, nepieciešama tūlītēja ārstēšana un jāizvērtē takrolīma lietošanas pārtraukšana pēc ārstējošā ārsta ieskatiem.

Takrolīma vienlaicīga lietošana ar zīdītāju rapamicīna mērķa (*mTOR – mammalian target of rapamycin*) inhibitoru (piemēram, sirolīmu, everolīmu) var paaugstināt trombotiskās mikroangiopātijas risku (tai skaitā, hemolītiski urēmisko sindromu un trombotisko trombocitopēnisko purpuru).

Sarkanās rindas šūnu aplāzija

Ārstējot pacientus ar takrolīmu, ir ziņots par sarkanās rindas šūnu aplāzijas (*pure red cell aplasia, PRCA*) gadījumiem. Visiem pacientiem bija tādi PRCA rašanās riska faktori kā parvovīrusa B19 infekcija, pamatslimība vai vienlaicīga zāļu, kas saistītas ar PRCA, lietošana.

Īpašas pacientu grupas

Dati par pacientiem, kas nepieder baltajai rasei, un pacientiem ar paaugstinātu imunoloģisku risku (piemēram, retransplantācija, pierādījumi par reaktīvu antivielu spektru (*panel reactive antibodies - PRA*)) ir ierobežoti.

Pacientiem ar smagu aknu bojājumu var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Modigraf granulas satur laktozi, tādēļ šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metaboliskā mijiedarbība

Sistēmiski pieejams takrolīms metabolizējas ar aknu CYP3A4 enzīma palīdzību. Pierādīts arī metabolisms kuņģa un zarnu traktā, ko zarnu sienā veic CYP3A4. Zāļu vai ārstniecības augu preparātu, kas inhibē vai inducē CYP3A4, vienlaicīga lietošana var ietekmēt takrolīma metabolismu un līdz ar to samazināt vai paaugstināt takrolīma koncentrāciju asinīs. Tāpat šo zāļu vai ārstniecības augu preparātu lietošanas pārtraukšana var ietekmēt takrolīma metabolisma ātrumu un arī takrolīma koncentrāciju asinīs.

Farmakokinētiskie pētījumi uzrādīja, ka takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, lietojot to kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, ir saistīta galvenokārt ar biopieejamības palielināšanos pēc takrolīma iekšķīgas lietošanas, kas ir saistīta ar metabolisma inhibīciju kuņģa un zarnu traktā. Ietekme uz aknu klīrensu ir mazāk izteikta.

Stingri ieteicams rūpīgi kontrolēt takrolīma koncentrāciju asinīs transplantācijas speciālista uzraudzībā, kā arī kontrolēt transplantāta darbību, QT intervāla pagarināšanos (ar EKG), nieru darbību un citas blakusparādības, tai skaitā neirotoksicitāti, ja vienlaikus tiek lietotas šādas zāles, kas var potenciāli mainīt CYP3A4 metabolismu, un atbilstoši pielāgot takrolīma devu vai pārtraukt tā lietošanu, lai saglabātu līdzīgu takrolīma iedarbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ja takrolīms tiek lietots vienlaicīgi ar vairākām vielām, kas ietekmē CYP3A4, pacienti ir rūpīgi jānovēro, jo ietekme uz takrolīma iedarbību var būt palielināta vai neitralizējoša.

Zāles, kas iedarbojas uz takrolīmu, ir uzskatītas tabulā zemāk. Zāļu mijiedarbības piemēri nav iekļaujoši vai visaptveroši, tāpēc visu vienlaicīgi ar takrolīmu lietoto zāļu marķējumā ir jāpārskata informācija par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamiem riskiem un īpašiem pasākumiem, kas jāveic vienlaicīgas lietošanas laikā.

Zāles, kas iedarbojas uz takrolīmu

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Greipfrūti un greipfrūtu sula	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> .	Jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas.
Ciklosporīns	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska ietekme.	Jāizvairās no vienlaicīgas ciklosporīna un takrolima lietošanas <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> .
Zāles, kurām piemīt nefrotoksiska vai neirotoksiska ietekme: aminoglikozīdi, girāzes inhibitori, vankomicīns, sulfametoksazols + trimetoprimis, NPL, ganciklovīrs, aciklovīrs, amfotericīns B, ibuprofēns, cidofovīrs, foscarnets	Var pastiprināt takrolima nefrotoksisko vai neirotoksisko iedarbību.	Jāizvairās no vienlaicīgas takrolima lietošanas ar zālēm, kurām ir nefrotoksiska iedarbība. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, jākontrolē nieru darbība un citas blakusparādības, un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva.
Spēcīgi CYP3A4 inhibitori: pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itraconazols, posakonazols, vorikonazols), makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, telitromicīns, troleandomicīns, klaritromicīns, josamicīns), HIV proteāzes inhibitori (piemēram, ritonavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs), HCV proteāzes inhibitori (piemēram, telaprevīrs, boceprevīrs un ombitasvīra un paritaprevīra kombinācija ar ritonavīru, kad tā tiek lietota ar dasabuvīru vai bez tā), nefazodons, farmakokinētikas pastiprinātājs kobicistats un kināzes inhibitori idelalisibs un ceritinibs. Novērota spēcīga mijiedarbība arī ar makrolīdu grupas antibiotiku eritromicīnu	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, nefrotoksicitāti, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos), un tādēļ nepieciešama rūpīga uzraudzība <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> . Iespējama strauja un krasa takrolima koncentrācijas paaugstināšanās jau 1 – 3 dienu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas, neraugoties uz tūlītēju takrolima devas samazināšanu. Kopējā takrolima iedarbība var palielināties > 5 reizes. Ja tiek lietots kopā ar ritonavīru, takrolima iedarbība var palielināties > 50 reizes. Gandrīz visiem pacientiem var būt nepieciešama takrolima devas samazināšana un var būt nepieciešama arī īslaicīga takrolima lietošanas pārtraukšana. Iedarbība uz takrolima koncentrāciju asinīs var saglabāties vairākas dienas pēc vienlaicīgas lietošanas pārtraukšanas.	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, jāapsver iespēja izlaist takrolima devu dienā, kad tiek uzsākta spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana. Takrolima lietošana jāatsāk nākamajā dienā ar samazinātu devu, pamatojoties uz takrolima koncentrāciju asinīs. Takrolima devas un/vai devas lietošanas biežuma izmaiņas ir jāpielāgo individuāli un pēc vajadzības, ņemot vērā takrolima minimālo mērķa koncentrāciju, kas jānosaka sākumā, jākontrolē visā lietošanas laikā (sākot no lietošanas pirmajām dienām) un atkārtoti jānovērtē gan ārstēšanas laikā, gan pēc CYP3A4 inhibitora lietošanas pabeigšanas. Pēc lietošanas pabeigšanas atbilstoša takrolima deva un devas lietošanas biežums jānosaka pēc takrolima koncentrācijas asinīs. Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Vidējas vai vājas iedarbības CYP3A4 inhibitori: pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, flukonazols, izavukonazols, klotrimazols, mikonazols), makrolīdu grupas antibiotikas (piemēram, azitromicīns), kalcija kanālu blokatori (piemēram, nifedipīns, nikardipīns, diltiazēms, verapamils), amiodarons, danazols, etinilestradiols, lansoprazols, omeprazols, HCV pretvīrusu līdzekļi: elbasvīrs/grazoprevīrs un glekaprevīrs/pibrentasvīrs, CMV pretvīrusu līdzeklis letermovīrs, tirozīnkināzes inhibitori: nilotinibs, krizotinibs un imatinibs, un (ķīniešu) ārstniecības augu preparāti, kas satur <i>Schisandra sphenanthera</i>	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> . Iespējama strauja takrolīma koncentrācijas paaugstināšanās.	Bieži jākontrolē takrolīma minimālā mērķa koncentrācija asinīs, sākot no vienlaicīgas lietošanas pirmajām dienām. Ja nepieciešams, jāsamazina takrolīma deva <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> . Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
<i>In vitro</i> tika novērots, ka takrolīma metabolisma iespējamie inhibitori ir šādas vielas: bromokriptīns, kortizons, dapsons, ergotamīns, gestodēns, lidokaīns, mefenitoīns, midazolāms, nilvadipīns, noretisterons, hinidīns, tamoksifēns	Var paaugstināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos) <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> .	Jākontrolē takrolīma minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina takrolīma deva <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> . Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Spēcīgi CYP3A4 induktori: rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, apalutamīds, enzalutamīds, mitotāns vai divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Var pazemināt takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> . Maksimālā ietekme uz takrolīma koncentrāciju asinīs var tikt sasniegta 1 – 2 nedēļu laikā pēc vienlaicīgas lietošanas. Ietekme var saglabāties 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas.	Ieteicams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas. Ja no tās nav iespējams izvairīties, pacientiem var būt nepieciešama takrolīma devas palielināšana. Takrolīma devas izmaiņas ir jāpielāgo individuāli un pēc vajadzības, ņemot vērā takrolīma minimālo mērķa koncentrāciju, kas jānovērtē lietošanas sākumā, pēc tam bieži jākontrolē visā lietošanas laikā (sākot no lietošanas pirmajām dienām) un atkārtoti jānovērtē gan ārstēšanas laikā, gan pēc CYP3A4 induktora lietošanas

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		pabeigšanas. Pēc CYP3A4 induktora lietošanas pabeigšanas takrolima deva var būt pakāpeniski jāpielāgo. Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Mērenas iedarbības CYP3A4 induktori: metamizols, fenobarbitāls, izoniazīds, rifabutīns, efavirenzs, etravirīns, nevirapīns; vājas iedarbības CYP3A4 induktori: flukloksacilīns	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> .	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpalielina takrolima deva <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> . Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Kaspo fungīns	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku. Mijiedarbības mehānisms līdz šim vēl nav zināms.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un jāpalielina takrolima deva, ja nepieciešams <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> . Rūpīgi jākontrolē transplantāta darbība.
Kanabidiols (P-gp inhibitors)	Ir ziņots par paaugstinātu takrolima līmeni asinīs, lietojot takrolimu vienlaicīgi ar kanabidiolu. Tas var būt zarnu P-glikoproteīna inhibīcijas dēļ, kā rezultātā palielinās takrolima biopieejamība.	Takrolims un kanabidiols jālieto vienlaicīgi ar piesardzību, rūpīgi novērojot blakusparādības. Jākontrolē takrolima minimālā koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva <i>[skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu]</i> .
Zāles, par kurām ir zināms, ka tām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām, piemēram: NPL, iekšķīgi lietojami antikoagulanti, iekšķīgi lietojamas pretdiabēta zāles	Takrolims plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām. Jāapsver iespējamā mijiedarbība ar citām aktīvajām vielām, kurām ir augsta afinitāte pret plazmas olbaltumvielām.	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolima deva <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> .
Prokinētiski līdzekļi: metoklopramīds, cimetidīns un magnija alumīnija hidroksīds	Var paaugstināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt nopietnu blakusparādību risku (piemēram, neirotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos).	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāsamazina takrolima deva <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> . Rūpīgi jākontrolē nieru darbība, QT intervāla pagarināšanās EKG un citas blakusparādības.
Kortikosteroīdu uzturošās devas	Var pazemināt takrolima minimālo mērķa koncentrāciju asinīs un paaugstināt transplantāta atgrūšanas risku <i>[skatīt 4.4. apakšpunktu]</i> .	Jākontrolē takrolima minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpalielina takrolima deva <i>[skatīt 4.2. apakšpunktu]</i> . Rūpīgi jākontrolē transplantāta

Zāļu/vielu klase vai nosaukums	Zāļu mijiedarbības ietekme	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
		darbība.
Liels prednizolona vai metilprednizolona devas	Lietojot akūtas atgrūšanas ārstēšanai, var ietekmēt (paaugstināt vai pazemināt) takrolīma koncentrāciju asinīs.	Jākontrolē takrolīma minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolīma deva.
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi	Var ietekmēt takrolīma farmakokinētiku, ja vienlaicīgas tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā mainās aknu darbība, kas saistīta ar HCV vīrusa klīrensu. Iespējama takrolīma koncentrācijas pazemināšanās asinīs. Tomēr dažu tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu CYP3A4 inhibējošais potenciāls var neitralizēt šo ietekmi vai izraisīt takrolīma koncentrācijas paaugstināšanos asinīs.	Jākontrolē takrolīma minimālā mērķa koncentrācija asinīs un, ja nepieciešams, jāpielāgo takrolīma deva, lai nodrošinātu nepārtrauktu efektivitāti un drošumu.

Takrolīma vienlaicīga lietošana ar zīdītāju rapamicīna mērķa (*mTOR – mammalian target of rapamycin*) inhibitoru (piemēram, sirolīmu, everolīmu) var paaugstināt trombotiskās mikroangiopātijas risku (tai skaitā, hemolītiski urēmisko sindromu un trombotisko trombocitopēnisko purpuru) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tā kā terapija ar takrolīmu var būt saistīta ar hiperkaliēmiju vai tas var paaugstināt jau esošu hiperkaliēmiju, jāizvairās no liela daudzuma kālija vai kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, amilorīda, triamterēna vai spironolaktona) lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, ja takrolīmu lieto vienlaikus ar citiem līdzekļiem, kuri paaugstina kālija koncentrāciju serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo trimetoprimis ir zināms kā kāliju aizturošs diurētisks līdzeklis, tāpat kā amilorīds. Ir ieteicama rūpīga kālija koncentrācijas kontrole serumā.

Takrolīma ietekme uz citu zāļu metabolismu

Zināms, ka takrolīms ir CYP3A4 inhibitors; tādēļ takrolīma un citu zāļu, ko metabolizē CYP3A4, vienlaikus lietošana var ietekmēt šo zāļu metabolismu. Lietojot vienlaikus ar takrolīmu, pagarinās ciklosporīna eliminācijas pusperiods. Papildus tam var rasties sinerģiska/papildus nefrotoksiska ietekme. Šā iemesla dēļ kombinēta ciklosporīna un takrolīma lietošana nav ieteicama, un pacientiem, kuriem tiek ordinēts takrolīms un kuri iepriekš lietojuši ciklosporīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Konstatēja, ka takrolīms palielina fenitoīna koncentrāciju asinīs. Tā kā takrolīms var samazināt steroīdus saturošo kontraceptīvo līdzekļu klīrensu, izraisot pastiprinātu hormonu ietekmi uz organismu, īpaša uzmanība jāpievērš kontracepcijas metodes izvēlei.

Informācija par takrolīma un statīnu mijiedarbību ir ierobežota. Klīniskie dati liecina, ka, lietojot vienlaikus ar takrolīmu, statīnu farmakokinētika būtiski nemainās.

Dati par dzīvniekiem liecina, ka takrolīms var iespējami pazemināt fenobarbitāla un fenazona klīrensu un palielināt to eliminācijas pusperiodu.

Mikofenolskābe

Piesardzība jāievēro, pārejot no kombinētās terapijas ar ciklosporīnu, kurš iesaistās mikofenolskābes enterohepātiskajā recirkulācijā, uz takrolīmu, kuram nepiemīt šāda iedarbība, tā kā rezultātā var rasties mikofenolskābes iedarbības izmaiņas. Zālēm, kuras iesaistās mikofenolskābes enterohepātiskajā ciklā, ir potenciāls samazināt mikofenolskābes līmeni plazmā un tās iedarbīgumu. Mikofenolskābes terapeitiskā zāļu monitorēšana var būt nepieciešama, pārejot no ciklosporīna uz takrolīmu vai otrādi.

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju, un vakcinācija takrolima terapijas laikā var būt mazāk efektīva. Jāizvairās no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sievietēm liecina, ka takrolims šķērso placentu. Pastāv hiperkaliēmijas risks jaundzimušajiem (piemēram, sastopamība jaundzimušajiem 7,2%, t. i., 8 no 111), kam ir tendence spontāni normalizēties. Ārstēšanu ar takrolimu grūtniecēm var apsvērt gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja paredzamais guvums attaisno iespējamo risku auglim. Ja auglis dzemdē (*in utero*) ir bijis pakļauts takrolima ietekmei, ieteicams novērot, vai jaundzimušajam nerodas iespējamās takrolima izraisītas nevēlamas blakusparādības (īpaši ietekme uz nierēm).

Rezultāti no beziejaukšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījuma [EUPAS37025]

Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā analizēja 2 905 grūtniecības no Starptautiskā transplantācijas grūtniecības reģistra (*Transplant Pregnancy Registry International, TPRI*), novērtējot iznākumus sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu (383 ziņoti prospektīvi, tostarp 247 nieres un 136 aknu transplantātu pacienti), un tām, kuras tika ārstētas ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem (289 prospektīvi ziņoti gadījumi ar takrolima iedarbību 1. grūtniecības trimestra laikā), pētījuma rezultāti nenorādīja uz paaugstinātu nozīmīgu anomāliju risku. Lielāku spontānā aborta sastopamību novēroja sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu, salīdzinot ar alternatīviem imūnsupresīvajiem līdzekļiem. Starp pacientēm, kurām bija veikta nieres transplantācija, augstāka preeklampsijas sastopamība bija sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu. Tomēr kopumā nebija pietiekami daudz pierādījumu, lai izdarītu secinājumus par šo iznākumu risku. Pacientēm, kurām bija veikta nieres vai aknas transplantācija un kuras tika ārstētas ar takrolimu, 45 – 55% dzīvi dzimušo bija priekšlaicīgi dzimuši, turklāt 75 – 85% bija normāla ķermeņa masa, kura atbilda gestācijas vecumam. Līdzīgi rezultāti tika novēroti ar citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem, tomēr secinājumus ietekmēja ierobežotie pierādījumi.

Žurkām un trušiēm takrolims radīja toksisku ietekmi uz embriju un augli, lietojot devas, kurām pierādīta toksiska ietekme uz mātiņas organismu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dati par cilvēkiem liecina, ka takrolims izdalās cilvēka pienā. Tā kā nevar izslēgt kaitīgu ietekmi uz jaundzimušo, sievietes, kas lieto takrolimu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Žurkām tika novērota negatīva takrolima ietekme uz tēviņu auglību, samazinot spermatozoīdu skaitu un kustīgumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Takrolims var izraisīt redzes un neiroloģiskus traucējumus. Šī ietekme var pastiprināties, ja takrolimu lieto vienlaikus ar alkoholu.

Pētījumi, lai novērtētu takrolima (Modigraf) ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Imūnsupresīvo līdzekļu blakusparādību profilu bieži ir grūti noteikt sakarā ar pamatslimību un vienlaikus terapiju ar vairākām zālēm.

Visbiežāk ziņots par šādām blakusparādībām (rodas > 10% pacientu): trīce, nieru darbības traucējumi, hiperglikēmiski stāvokļi, cukura diabēts, hiperkaliēmija, infekcijas, hipertensija un bezmiegs.

Blakusparādību saraksts

Blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Kā tas labi zināms attiecībā uz citiem spēcīgiem imūnsupresīviem līdzekļiem, arī pacientiem, kas saņem takrolimu, bieži ir paaugstināts infekciju (vīrusu, bakteriālu, sēnīšu un viensūņu) risks. Iepriekš esošu infekciju norise var paasināties. Var rasties gan vispārējās, gan vietējas infekcijas.

Pacientiem, kas lietojuši imūnsupresantus, ieskaitot Modigraf, novērota CMV infekcija, ar BK vīrusu saistīta nefropātija, kā arī ar Džona Kaningema (JC) vīrusu saistīta progresējoša multifokāla leukoencefalopātija (PML).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvu terapiju, ir paaugstināts ļaundabīgu audzēju attīstības risks. Takrolima terapijas laikā ziņots par labdabīgu un ļaundabīgu audzēju rašanos, tostarp EBV izraisītiem limfoproliferatīviem traucējumiem, ļaundabīgiem ādas audzējiem un Kapoši sarkomu.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

bieži: anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija, patoloģiski etirtocītu analīžu rezultāti, leikocitoze;
retāk: koagulopātijas, pancitopēnija, neitropēnija, patoloģiski asinsreces un asinsteces analīžu rezultāti, trombotiskā mikroangiopātija;
reti: trombotiska trombocitopēniska purpura, hipoprotrombinēmija;
nav zināms: sarkanās rindas šūnu aplāzija, agranulocitoze, hemolītiskā anēmija, febrila neitropēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kas saņem takrolimu, ziņots par alerģiskām un anafilaktoīdām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Endokrīnās sistēmas traucējumi

reti: hirsūtisms.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

ļoti bieži: cukura diabēts, hiperglikēmija, hiperkaliēmija;
bieži: metaboliskā acidoze, citu elektrolītu novirzes, hiponātriēmija, hipervolemija, hiperurikēmija, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hipokalciēmija, samazināta ēstgriba, hiperholesterinēmija, hiperlipidēmija, hipertrigliceridēmija, hipofosfatēmija;
retāk: dehidratācija, hipoglikēmija, hipoproteinēmija, hiperfosfatēmija.

Psihiskie traucējumi

ļoti bieži: bezmiegs;
bieži: apjukums un dezorientācija, depresija, trauksmes simptomi, halucinācijas, psihiski traucējumi, nomākts garastāvoklis, garastāvokļa svārstības un traucējumi, murgi;
retāk: psihotiski traucējumi.

Nervu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: galvassāpes, trīce;
bieži: nervu sistēmas traucējumi, krampji, sāpīgas traucējumi, perifēras neiropātijas, reibonis, parestēzijas un dzestēzijas, rakstīšanas traucējumi;
retāk: encefalopātija, asiņošana centrālā nervu sistēmā un cerebrovaskulāri traucējumi, koma, runas un valodas traucējumi, paralīze un parēze, amnēzija;
reti: hipertensija;
ļoti reti: miastēnija;
nav zināms: mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES).

Acu bojājumi

bieži: acu patoloģijas, neskaidra redze, fotofobija;
retāk: katarakta;
reti: aklums;
nav zināms: optiskā neiropātija.

Ausu un labirinta bojājumi

bieži: troksnis ausīs;
retāk: pavājināta dzirde;
reti: neirosensors kurlums;
ļoti reti: dzirdes traucējumi.

Sirds funkcijas traucējumi

bieži: išēmiski koronārās artērijas traucējumi, tahikardija;
retāk: sirds mazspēja, kambaru aritmijas un sirdsdarbības apstāšanās, supraventrikulāras aritmijas, kardiomiopātijas, kambaru hipertrofija, sirdsklauves;
reti: izsvīdums perikardā;
ļoti reti: *Torsades de pointes*.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

ļoti bieži: hipertensija;
bieži: trombemboliski un išēmiski traucējumi, asinsvadu hipotensīvi traucējumi, asiņošana, perifēro asinsvadu traucējumi;
retāk: ekstremitāšu dziļo vēnu tromboze, šoks, infarkts.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

bieži: plaušu parenhīmas slimības, aizdusa, izsvīdums pleirā, klepus, faringīts, aizlikts deguns un iekaisumi;
retāk: elpošanas mazspēja, elpceļu slimības, bronhiālā astma;
reti: akūts respiratorā distresa sindroms.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

ļoti bieži: caureja, slikta dūša;
bieži: kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes un simptomi, vemšana, kuņģa un zarnu trakta un vēdera sāpes, kuņģa un zarnu trakta iekaisuma slimības, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, kuņģa un zarnu trakta čūlas un perforācija, ascīts, stomatīts un čūlas, aizcietējums, dispepsijas pazīmes un simptomi, meteorisms, vēdera uzpūšanās un apjoma palielināšanās, mīksti izkārnījumi;
retāk: akūts un hronisks pankreatīts, paralītisks ileuss, gastroezofageālā atvīļņa slimība, kuņģa iztukšošanās traucējumi;
reti: aizkuņģa dziedzera pseidocista, subileuss.

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

bieži: žults vadu slimības, hepatocelulārs bojājums un hepatīts, holestāze un dzelte;
reti: venookluzīva aknu slimība, aknu artērijas tromboze;
ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

bieži: izsitumi, nieze, alopēcija, pinnes, pastiprināta svīšana;
retāk: dermatīts, fotosensitivitāte;
reti: toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms);
ļoti reti: Stīvensa-Džonsona sindroms.

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

bieži: artralģija, sāpes mugurā, muskuļu spazmas, sāpes ekstremitātēs;
retāk: locītavu bojājumi;
reti: samazinātas kustību spējas.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

ļoti bieži: nieru darbības traucējumi;
bieži: nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja, toksiska nefropātija, nieru kanāliņu nekroze, patoloģiskas pārmaiņas urīnā, oligūrija, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla simptomi;
retāk: hemolītiski urēmiskais sindroms, anūrija;
ļoti reti: nefropātija, hemorāģisks cistīts.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

retāk: dismenoreja un dzemdes asiņošana.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

bieži: drudzis, sāpes un nepatīkama sajūta, astēniski stāvokļi, tūska, ķermeņa temperatūras uztveres traucējumi;
retāk: gripai līdzīga slimība, uzbudinājuma sajūta, slikta pašsajūta, vairāku orgānu mazspēja, spiediena sajūta krūtīs, temperatūras nepanesamība;
reti: krišana, čūla, saspringuma sajūta krūtīs, slāpes;
ļoti reti: palielināts taukaudu daudzums.

Izmeklējumi

ļoti bieži: aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes;
bieži: paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, palielināta ķermeņa masa;
retāk: paaugstināts amilāzes līmenis, patoloģiska EKG atrade, patoloģiskas sirdsdarbības ātruma un pulsa pārmaiņas, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts laktātdehidrogināzes līmenis asinīs;
ļoti reti: patoloģiska ehokardiogrāfiskā aina, QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā.

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

bieži: primāra transplantāta disfunkcija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Atsevišķos publicētos gadījumos tika aprakstītas sāpes ekstremitātēs, kā calcineirīnu inhibitoru izraisīta sāpju sindroma daļa (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS*). Tas tipiski izpaužas kā abpusējas un simetriskas, smagas, augšupejošās sāpes apakšējās ekstremitātēs un var būt saistītas ar takrolima supra-terapeitiskajiem līmeņiem. Sindroms var reaģēt uz takrolima devas samazināšanu. Dažos gadījumos bija nepieciešams izvēlēties alternatīvu imūnsupresantu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par vairākiem nejaušas takrolima pārdozēšanas gadījumiem; simptomu vidū bija trīce, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcija, nātrene, letarģija un urīnvielas slāpekļa asinīs, kreatinīna koncentrācijas serumā un alanīna aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās.

Nav pieejams specifisks takrolima terapijas antidots. Pārdozēšanas gadījumā jāveic vispārēji uzturoši pasākumi un simptomātiska terapija.

Ņemot vērā tā lielo molekulmasu, vājo šķīdību ūdenī un plašo saistīšanos ar eritrocītiem un plazmas olbaltumvielām, tiek uzskatīts, ka takrolims nav dializējams. Atsevišķiem pacientiem ar ļoti augstu zāļu koncentrāciju plazmā hemofiltrācija vai diafiltrācija bija efektīva toksiskās koncentrācijas mazināšanai. Iekšķīgas saindēšanās gadījumā var palīdzēt kuņģa skalošana un/vai adsorbentu (piemēram, aktivētās ogles) lietošana, ja tos lieto neilgi pēc pārdozēšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, kalcineirīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD02

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Molekulārā līmenī takrolīma darbība tiek nodrošināta, saistoties ar citosolisku olbaltumvielu (FKBP12), kas ir atbildīga par iekššūnu zāļu uzkrāšanos. FKBP12-takrolīma komplekss specifiski un konkurējoši saistās ar kalcineirīnu un aizkavē to, inhibējot kalcija atkarīgu T-šūnu signālu pārvadi, tādējādi traucējot limfokīnu gēnu komplekta transkripciju. Takrolīms ir ļoti spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kam pierādīta aktivitāte gan *in vitro*, gan *in vivo* eksperimentos. Takrolīms galvenokārt inhibē citotoksisku limfocītu veidošanos, kas ir galvenokārt atbildīgi par transplantāta tremi. Takrolīms nomāc T-šūnu aktivēšanu un T-līdzētājšūnu atkarīgu B-šūnu proliferāciju, kā arī limfokīnu (piemēram, interleikīnu-2, -3, un γ -interferona) veidošanos un interleikīna-2 receptora ekspresiju.

Divreiz dienā lietota takrolīma klīniskā efektivitāte un drošums citā primārā orgānu transplantācijā

Prospektīvos publicētos pētījumos, iekšķīgi lietojams takrolīms (lietots Prograf kapsulu veidā) tika pētīts par primāru imūnsupresantu aptuveni 175 pacientiem pēc plaušu, 475 pacientiem pēc aizkuņģa dziedzera un 630 pacientiem pēc zarnu transplantācijas. Kopumā šajos publicētajos pētījumos, iekšķīgi lietojama takrolīma lietošanas drošums bija līdzīgs tam, kāds tika novērots lielos pētījumos, kur takrolīms tika lietots primārai terapijai pēc aknu, nieru un sirds transplantācijas. Lielāko pētījumu rezultāti par efektivitāti katras indikācijas gadījumā apkopoti turpmāk.

Plaušu transplantācija

Nesen veiktajā daudzcentru pētījuma starpposma analīzē izvērtēja 110 pacientus, kas tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu takrolīmu, vai ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā devā 0,01 – 0,03 mg/kg/dienā, un iekšķīgi takrolīmu lietoja devā 0,05 – 0,3 mg/kg/dienā. Pirmā gada laikā pēc transplantācijas novēroja mazāku akūtas tremes epizožu sastopamību takrolīmam, salīdzinot ar ciklosporīnu ārstētiem pacientiem (11,5%, salīdzinot ar 22,6%) un mazāku hroniskas tremes, obliterējoša bronhiolīta sindroma (2,86%, salīdzinot ar 8,57%) sastopamību. Viena gada dzīvildze pacientiem pēc transplantācijas takrolīma grupā bija 80,8% un 83% ciklosporīna grupā.

Citā randomizētā pētījumā tika iekļauti 66 pacienti, kas lietoja takrolīmu, un 67 pacienti, kas lietoja ciklosporīnu. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā devā 0,025 mg/kg/dienā un iekšķīgi takrolīmu lietoja devā 0,15 mg/kg/dienā, turpmāk palielinot devu līdz minimālai mērķa koncentrācijai 10 – 20 nanogrami/ml. Viena gada dzīvildze pacientiem pēc transplantācijas bija 83% takrolīma grupā un 71% ciklosporīna grupā, 2 gadu dzīvildzes rādītāji bija attiecīgi 76% un 66%. Akūtas tremes epizodes uz 100 pacientu dienām bija skaitliski mazāk takrolīma grupā (0,85 epizodes), salīdzinot ar ciklosporīna grupu (1,09 epizodes). Obliteratīvs bronhiolīts radās 21,7% pacientu takrolīma grupā, salīdzinot ar 38,0% pacientu ciklosporīna grupā ($p = 0,025$). Ievērojami lielākam skaitam ar ciklosporīnu ārstēto pacientu ($n = 13$) bija nepieciešams mainīt terapiju uz takrolīmu nekā ar takrolīmu ārstētiem pacientiem uz ciklosporīnu ($n = 2$) ($p = 0,02$).

Papildus 2 centru pētījumā, 26 pacienti tika randomizēti takrolīma grupā un 24 pacienti - ciklosporīna grupā. Takrolīmu sāka lietot ilgstošas intravenozas infūzijas veidā devā 0,05 mg/kg/dienā un iekšķīgi takrolīmu lietoja devā 0,1 - 0,3 mg/kg/dienā, turpmāk palielinot devu līdz mērķa minimālai koncentrācijai 12 – 15 nanogrami/ml. Viena gada dzīvildzes rādītāji bija 73,1% takrolīma grupā un 79,2% ciklosporīna grupā. Izvairīšanās no akūtas tremes bija labāka takrolīma grupā 6 mēnešus (57,7%, salīdzinot ar 45,8%) un 1 gadu pēc plaušu transplantācijas (50%, salīdzinot ar 33,3%).

3 pētījumos konstatēja līdzīgus dzīvildzes rādītājus. Akūtas tremes sastopamība bija skaitliski mazāka, lietojot takrolīmu visos 3 pētījumos, un vienā no pētījumiem novērota izteikti mazāka obliteratīva bronhiolīta sindroma sastopamība, lietojot takrolīmu.

Aizkuņģa dziedzera transplantācija

Daudzcentru pētījumā piedalījās 205 pacienti, kuriem tika vienlaicīgi veikta aizkuņģa dziedzera un nieru transplantācija, tie tika randomizēti takrolīma ($n = 103$) vai ciklosporīna ($n = 102$) terapijai.

Sākotnējā iekšķīgi lietojamā protokolā norādītā takrolima deva bija 0,2 mg/kg/dienā, turpmāk devu pielāgoja līdz minimālai mērķa koncentrācijai 8 – 15 nanogrami/ml līdz 5. dienai un 5 – 10 nanogrami/ml pēc 6. mēneša. Dzīvildze 1 gadu pēc aizkuņģa dziedzera transplantācijas bija nozīmīgi pārkāpta takrolimam: 91,3%, salīdzinot ar 74,5% ciklosporīnam ($p < 0,0005$), bet dzīvildze pēc nieru transplantācijas bija līdzīga abās grupās. Kopumā 34 pacientiem terapija tika mainīta no ciklosporīna uz takrolimu, bet tikai 6 takrolima terapijas pacientiem bija nepieciešama alternatīva terapija.

Zarnu transplantācija

Publicētā viena klīniskā centra klīniskā pieredze par iekšķīgi lietojamā takrolima lietošanu primārai terapijai pēc zarnu transplantācijas liecināja, ka statistiskās dzīvildzes rādītājs 155 pacientiem (ar 65 zarnu, 75 aknu un zarnu, un 25 vairāku orgānu transplantātiem), kas saņēma takrolimu un prednizonu, bija 75% pēc 1 gada, 54% pēc 5 gadiem, un 42% pēc 10 gadiem. Sākotnējos gados iekšķīgi lietojama takrolima sākumdeva bija 0,3 mg/kg/dienā. Rezultāti nepārtraukti uzlabojās, palielinoties pieredzei 11 gadu laikā. Jauniešiem dažādība, piemēram, metodes agrīnas Epšteina-Barra (EBV) un CMV infekciju noteikšanai, kaulu smadzeņu transplantācija, interleikīna-2 antagonista daklizumaba papildus lietošana, zemākas sākotnējās takrolima devas ar minimālo mērķa koncentrāciju 10 – 15 nanogrami/ml, un visjaunākais – allotransplantāta apstarošana, tika uzskatīti par faktoriem, kas laika gaitā uzlaboja rezultātus šajā indikācijā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Cilvēkiem pierādīts, ka takrolims uzsūcas viscaur kuņģa un zarnu traktā. Pieejamais takrolims parasti uzsūcas ātri. Modigraf granulas ir takrolima ātras darbības zāļu forma lietošanai divas reizes dienā. Pēc Modigraf granulu iekšķīgas lietošanas takrolima maksimālā koncentrācija (C_{max}) asinīs tiek vidēji sasniegta apmēram 2 – 2,5 stundu laikā.

Takrolima absorbcija ir mainīga. Vienas devas bioekvivalences pētījums ar pieaugušiem veselīgiem brīvprātīgajiem liecināja, ka Modigraf granulu biopieejamība bija par 20% labāka nekā Prograf kapsulu biopieejamība. Vidējā iekšķīgi lietojama takrolima biopieejamība (noteikts pētījumos ar Prograf kapsulām) ir 20 - 25% robežās (individuālas robežas pieaugušiem pacientiem ir 6 - 43%, bērniem ar nieru transplantātu ir 3 – 77%). Takrolima biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas samazinājās, to lietojot pēc ēšanas.

Žults izdalīšanās neietekmē takrolima absorbciju, tāpēc terapiju ar Modigraf granulām, var sākt iekšķīgi.

Dažiem pacientiem takrolims uzsūcas ilgstoši ilgā laikposmā ar relatīvi lēzenu uzsūkšanās profilu.

Takrolima uzsūkšanās ātrums un apjoms ir lielāks tukšā dūšā. Uzņemtais ēdiens samazina takrolima uzsūkšanās ātrumu un apjomu, ar izteiktāku ietekmi pēc maltītes ar augstu tauku saturu. Ēdiens ar augstu ogļhidrātu saturu to ietekmē mazāk.

Pacientiem ar aknu transplantātu un stabilu stāvokli iekšķīgi lietota takrolima biopieejamība bija samazināta, ja to lietoja pēc ēdienreizes ar vidēji lielu tauku saturu (34% kaloriju). Tika pierādīts, ka samazinājās AUC (27%) un C_{max} (50%) un palielinājās t_{max} (173%) asinīs.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar nieru transplantātu un stabilu stāvokli, takrolimu lietojot tūlīt pēc standarta kontinentālām brokastīm, ietekme uz biopieejamību pēc iekšķīgas lietošanas bija mazāk izteikta. Tika novērota AUC (2 līdz 12%) un C_{max} (15 līdz 38%) samazināšanās un t_{max} (38 līdz 80%) palielināšanās asinīs.

Pastāv spēcīga korelācija starp Modigraf zemlīknes laukumu (AUC) un minimālo koncentrāciju asinīs līdzsvara koncentrācijā. Tādēļ minimālās koncentrācijas noteikšana asinīs nodrošina labu sistēmiskās iedarbības vērtējumu.

Izkliede

Cilvēkam takrolima izkriedi pēc intravenozas infūzijas var raksturot kā divfāzisku.

Sistēmiskā asinsritē takrolims spēcīgi saistās ar eritrocītiem, radot asins/plazmas koncentrācijas izkriedes attiecību apmēram 20:1. Plasmā takrolims ir lielā mērā (> 98,8%) saistīts ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt seruma albumīnu un α -1 skābo glikoproteīnu.

Takrolims plaši izplatās organismā. Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā, atbilstoši koncentrācijai plazmā ir aptuveni 1 300 l (veselām personām). Attiecīgie dati atbilstoši asinīm bija vidēji 47,6 l.

Biotransformācija

Takrolims tiek plaši metabolizēts aknās, galvenokārt ar citohroma P450-3A4 (CYP3A4) un citohroma P450-3A5 (CYP3A5) starpniecību. Takrolims tiek nozīmīgi metabolizēts arī zarnu sienā. Konstatēti vairāki metabolīti. Tikai vienam no tiem *in vitro* pierādīta imūnsupresīva iedarbība, līdzīga kā takrolimam. Citiem metabolītiem piemīt tikai vāja imūnsupresīva aktivitāte, vai tā vispār nepiemīt. Sistēmiskā asinsritē konstatējams tikai viens no neaktīviem metabolītiem zemā koncentrācijā. Tādēļ metabolīti nepastiprina takrolima farmakoloģisko aktivitāti.

Eliminācija

Takrolims ir viela ar mazu klīrensu. Veselām personām vidējais kopējais organisma klīrenss, ko aprēķina no asins koncentrācijas, bija 2,25 l/st.. Pieaugušiem pacientiem ar aknu, nieru un sirds transplantātu tika novēroti attiecīgi 4,1 l/st., 6,7 l/st. un 3,9 l/st. rādītāji. Tiek uzskatīts, ka tādi faktori kā zems hematokrīts un olbaltumvielu koncentrācija, kas rada palielinātu nesaistīto takrolima frakciju, vai kortikosteroīdu inducēts pastiprināts metabolisms rada lielāku klīrensu pēc transplantācijas.

Takrolima eliminācijas pusperiods ir ilgs un variabls. Veselām personām vidējais eliminācijas pusperiods no asinīm ir aptuveni 43 stundas. Pieaugušiem un pediatriskās populācijas pacientiem ar aknu transplantātu tas ir attiecīgi 11,7 un 12,4 stundas, salīdzinot ar 15,6 stundām pieaugušiem nieru transplantāta recipientiem. Palielināts klīrensa ātrums atbilst īsākam eliminācijas pusperiodam, kas novērots transplantāta recipientiem.

Pēc intravenozas un iekšķīgi lietojama ar ^{14}C iezīmēta takrolima lietošanas, lielākā radioaktīvās vielas daļa izdalījās ar izkārnījumiem. Aptuveni 2% radioaktīvās vielas izdalījās ar urīnu. Mazāk par 1% neizmainīta takrolima tika noteikts urīnā un izkārnījumos, kas liecina, ka takrolims tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts pirms eliminācijas: žults ir galvenais eliminācijas ceļš.

Pediatriskā populācija

Pediatriskās populācijas pacientiem ar aknu transplantātu iekšķīgi lietota takrolima (pētītas Modigraf granulas) vidējā biopieejamība ir $26\% \pm 23\%$ (individuālas robežas pediatriskās populācijas pacientiem ar aknu transplantātu 4 - 80%). Dati, par iekšķīgi lietota Modigraf biopieejamību citu indikāciju gadījumā, nav pieejami. Pēc iekšķīgas lietošanas (0,30 mg/kg/dienā) pediatriskās populācijas pacientiem ar aknu transplantātu takrolima līdzsvara stāvokļa koncentrācija lielākai daļai pacientu tika sasniegta 3 dienu laikā. Pediatriskās populācijas pacientiem ar aknu un nieru transplantātu tika novērots kopējais klīrenss attiecīgi $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg un $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. Ļoti atšķirīgs no vecuma atkarīgs kopējais klīrenss un eliminācijas pusperiods tika novērots nelielā skaitā klīnisku pētījumu par pediatriskās populācijas pacientiem, īpaši agrīnā bērnībā. Pusperiods pediatriskās populācijas pacientiem ar transplantātu vidēji ir apmēram 12 stundas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurkām un paviāniem tika noteikts, ka galvenie takrolima toksiskās ietekmes mērķa orgāni ir nieres un aizkuņģa dziedzeris. Žurkām novēroja takrolima toksisku ietekmi uz nervu sistēmu un acīm. Trušiņiem pēc takrolima intravenozas ievadīšanas novēroja atgriezenisku kardiotoksisku ietekmi.

Ievadot takrolimu intravenozi straujas infūzijas veidā/bolus injekcijas veidā devās 0,1 – 1,0 mg/kg, dažām dzīvnieku sugām novēroja QT intervāla pagarināšanos. Lietojot šīs devas, tiek sasniegta maksimālā koncentrācija asinīs virs 150 nanogramiem/ml, kas 6 reizes pārsniedz maksimālo koncentrāciju, ko novēroja ar Modigraf klīniskajā pētījumā pēc transplantācijas.

Toksisku ietekmi uz embriju un augli novēroja žurkām un trušiņiem, un to izraisīja tikai devas, kas izraisīja arī nozīmīgu toksicitāti mātiņai. Žurkām toksiskas devas pavājināja mātiņu reproduktīvo funkciju, tostarp dzemdības, un pēcnācējiem konstatēja samazinātu dzimšanas svaru, dzīvotspēju un augšanu. Žurkām novēroja negatīvu takrolima ietekmi uz tēviņu auglību, samazināta spermatozoīdu skaita un kustīguma veidā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze (E464)
Kroskarmelozes nātrijs sāls (E468)

6.2. Nesaderība

Takrolimam ir nesaderība ar PVH (polivinilhlorīdu) plastmasu. Suspensijas pagatavošanai un lietošanai izmantojamie materiāli, piemēram, salmiņi, krūzes vai sistēmas, nedrīkst saturēt PVH.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc sagatavošanas suspensija jāizlieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paciņas sastāv no polietilēna tereftalāta (PET) slāņiem, alumīnija (Al) un polietilēna (PE).

Iepakojuma lielums: kartona kastīte ar 50 paciņām.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ņemot vērā takrolima imūnsupresīvo iedarbību, pagatavošanas laikā jāizvairās no takrolima zāļu ieelpošanas vai tiešas saskares ar ādu vai gļotādām injekciju, pulvera vai granulu veidā. Saskares gadījumā nomazgājiet ādu un izskalojiet skarto aci vai acis.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Modigraf 0,2 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
EU/1/09/523/002

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 15. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 17. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EUDR* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Modigraf 0,2 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra paciņa satur 0,2 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

50 paciņas satur granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Izšķīdināt granulas ūdenī.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc sagatavošanas suspensija jāizlieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/523/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

modigraf 0,2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Modigraf 0,2 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
tacrolimusum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Astellas Pharma Europe B.V.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Modigraf 1 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
tacrolimusum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra paciņa satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

50 paciņas satur granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Izšķīdināt granulas ūdenī.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Pēc sagatavošanas suspensija jāizlieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/09/523/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

modigraf 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS FOLIJA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Modigraf 1 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
tacrolimusum
Iekšķīgai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Astellas Pharma Europe B.V.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Modigraf 0,2 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai Modigraf 1 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *tacrolimusum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Modigraf un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Modigraf lietošanas
3. Kā lietot Modigraf
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Modigraf
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Modigraf un kādam nolūkam tās lieto

Modigraf satur aktīvo vielu takrolimu. Tas ir imūnsupresants. Pēc tam, kad Jums ir transplantēts kāds orgāns (piemēram, aknas, niere, sirds), Jūsu organisma imūnā sistēma jauno orgānu mēģinās atgrūst. Modigraf lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūnās sistēmas atbildes reakciju, kā rezultātā Jūsu organisms pieņem transplantēto orgānu.

Modigraf Jums var nozīmēt, lai pārtrauktu transplantēto aknu, nieres, sirds vai cita orgāna atgrūšanu vai arī gadījumos, ja agrāk veikta jebkāda veida terapija, ko esat saņēmis pēc transplantācijas, nav spējusi kontrolēt šādu imūnās sistēmas reakciju.

Modigraf paredzēts lietošanai pieaugušajiem un bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms Modigraf lietošanas

Nelietojiet Modigraf šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret takrolimu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret sirolimu (citu vielu, ko lieto, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu) vai jebkuru makrolīdu antibiotiku (piemēram, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Modigraf lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir caureja ilgāk par vienu dienu;
- ja Jums ir spēcīgas sāpes vēderā ar vai bez citiem simptomiem, piemēram, drebuļi, drudzis, slikta dūša vai vemšana;
- ja Jums ir sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”;
- ja Jums ir vai bijuši sīko asinsvadu bojājumi, zināmi, kā trombotiskā mikroangiopātija/trombotiskā trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms. Pastāstiet ārstam, ja Jums attīstās drudzis, zilumi zem ādas (kas var parādīties kā sarkani punktiņi), neizskaidrojams nogurums, apjukums, dzeltena āda vai acis (dzelte), samazināta urīna izdalīšanās, redzes zudums un krampji (skatīt 4. punktu). Lietojot takrolimu kopā ar sirolimu vai everolimu, šo simptomu attīstības risks var palielināties.

Izvairieties no jebkādu ārstniecības augu preparātu, piemēram, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), vai jebkādu citu ārstniecības augu līdzekļu lietošanas, jo tas var ietekmēt Modigraf efektivitāti un devu, kas Jums jāsaņem. Ja rodas šaubas, pirms jebkādu ārstniecības augu līdzekļu vai preparātu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams pielāgot Jūsu Modigraf devu.

Jums regulāri jāsazinās ar savu ārstu. Ik pa laikam Jūsu ārsts var veikt asins un urīna analīzes, sirds un acu pārbaudes, lai noteiktu piemērotāko Modigraf devu.

Jums jāierobežo saules un UV (ultravioletā) starojuma ietekmes laiks, kamēr lietojat Modigraf. Tā tas ir tādēļ, ka imūnsupresanti tādi, kā Modigraf, var paaugstināt ādas vēža risku. Valkājiet piemērotu aizsargājošu apģērbu un lietojiet aizsarglīdzekļus ar augstu aizsardzības faktoru pret saules starojumu, ja Jūs esat pakļauts saules staru iedarbībai.

Piesardzība lietošanā:

pagatavošanas laikā jāizvairās no jebkuras ķermeņa daļas, piemēram, ādas vai acu, tiešas saskares ar takrolīma zāļu injekciju šķīdumu, pulveri vai granulām, kā arī jāizvairās no to ieelpošanas. Saskares gadījumā nomazgājiet ādu un izskalojiet acis.

Citas zāles un Modigraf

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nav ieteicams lietot Modigraf vienlaikus ar ciklosporīnu (citas zāles, ko lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu).

Ja Jums ir jāapmeklē ārsts, kas nav transplantācijas speciālists, pastāstiet ārstam, ka lietojat takrolīmu. Ja Jums ir jālieto citas zāles, kas var paaugstināt vai pazemināt takrolīma koncentrāciju asinīs, ārstam var rasties nepieciešamība konsultēties ar transplantācijas speciālistu.

Modigraf koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, ko lietojat, savukārt citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt Modigraf lietošana. Tādēļ var būt nepieciešams pārtraukt Modigraf lietošanu, palielināt vai samazināt tā devu.

Dažiem pacientiem citu zāļu lietošanas laikā paaugstinājās takrolīma koncentrācija asinīs. Tas var izraisīt nopietnas blakusparādības, tādas kā nieru problēmas, nervu sistēmas traucējumus un sirdsdarbības ritma traucējumus (skatīt 4. punktu).

Ļoti drīz pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas var rasties ietekme uz Modigraf koncentrāciju asinīs, tādēļ bieža nepārtraukta Modigraf koncentrācijas kontrole asinīs ir nepieciešama pirmajās dienās pēc citu zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri, kamēr turpināt ārstēšanu ar citām zālēm. Dažas citas zāles var izraisīt takrolīma koncentrācijas pazemināšanos asinīs, kas var paaugstināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Īpaši nozīmīgi ir pastāstīt savam ārstam, ka lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis šādas zāles:

- pretsenīšu līdzekļus un antibiotiskos līdzekļus, jo īpaši tos, ko sauc par makrolīdiem un ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klotrimazolu, izavikonazolu, mikonazolu, kaspofungīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu, josamicīnu, azitromicīnu, rifampicīnu, rifabutīnu, izoniazīdu un flukloksacilīnu;
- letermovīru, ko lieto, lai novērstu CMV (cilvēka citomegalovīrusu) izraisītu slimību;
- HIV proteāzes inhibitorus (piemēram, ritonavīru, nelfinavīru, sahinavīru), pastiprinošās zāles – kobicistatu un kombinētas tabletes, vai HIV nenukleoīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu), ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai;

- HCV proteāzes inhibitorus (piemēram, telaprevīru, boceprevīru, ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju ar dasabuvīru vai bez tā, elbasvīru/grazoprevīru un glekaprevīru/pibrentasvīru), ko lieto C hepatīta infekcijas ārstēšanai;
- nilotinibu un imatinibu, idelalisibu, ceritinibu, krizotinibu, apalutamīdu, enzalutamīdu vai mitotānu (ko lieto noteiktu audzēju ārstēšanai);
- mikofenolskābi, ko lieto, lai nomāktu imūno sistēmu un novērstu transplantāta atgrūšanu;
- zāles kuņģa čūlas vai skābes atvīlņa ārstēšanai (piemēram, omeprazolu, lansoprazolu vai cimetidīnu);
- pretvemšanas līdzekļus, ko lieto sliktas dūšas vai vemšanas gadījumā (piemēram, metoklopramīdu);
- cisaprīdu vai antacīdus magnija - alumīnija hidroksīda līdzekļus, ko lieto grēmu ārstēšanai;
- kontraceptīvos līdzekļus, hormonu preparātus ar etinilestradiolu vai danazolu;
- zāles, kas paredzētas augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai (piemēram, nifedipīnu, nikardipīnu, diltiazēmu un verapamilu);
- antiaritmiskas zāles (amiodaronu), ko lieto, lai kontrolētu aritmiju (neviensmērīgu sirdsdarbību);
- zāles, kas pazīstamas kā "statīni", ko lieto, lai samazinātu paaugstinātu holesterīna un triglicerīdu līmeni;
- karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- metamizolu, ko lieto sāpju un drudža ārstēšanai;
- kortikosteroīdus: prednizolonu un metilprednizolonu, kas pieder pie kortikosteroīdu grupas, ko lieto iekaisumu ārstēšanai vai lai nomāktu imūno sistēmu (piemēram, transplantāta atgrūšanu);
- nefazodonu, ko lieto depresijas terapijai;
- ārstniecības augu preparātus, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai *Schisandra sphenanthera* ekstraktus;
- kanabidiols (cita starpā lieto arī krampju ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam, ja Jūs saņemat terapiju C hepatīta ārstēšanai. Zāles, ko lieto C hepatīta ārstēšanai, var mainīt Jūsu aknu darbību un ietekmēt takrolīma koncentrāciju asinīs. Takrolīma koncentrācija asinīs var pazemināties vai paaugstināties atkarībā no parakstītajām zālēm pret C hepatītu. Pēc C hepatīta ārstēšanas uzsākšanas ārstam būtu rūpīgi jākontrolē takrolīma koncentrācija asinīs un jāveic nepieciešama Modigraf devas pielāgošana.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat vai Jums jālieto ibuprofēns (lieto, lai ārstētu drudzi, iekaisumu un sāpes), antibiotikas (kotrimoksazols, vankomicīns vai aminoglikozīdu grupas antibiotikas, tādas kā gentamicīns), amfotericīns B (lieto, lai ārstētu sēnīšu infekcijas) vai pretvīrusu līdzekļi (lieto, lai ārstētu vīrusa infekcijas, piemēram, aciklovīrs, ganciklovīrs, cidofovīrs, foscarnets). Lietojot vienlaikus ar Modigraf, tie var pastiprināt nieru un nervu sistēmas traucējumus.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat sirolīmu vai everolīmu. Lietojot takrolīmu kopā ar sirolīmu vai everolīmu, trombotiskās mikroangiopātijas, trombotiskās trombocitopēniskas purpuras un hemolītiski urēmiskā sindroma attīstības risks var palielināties (skatīt 4. punktu).

Jūsu ārstam ir jāzina, ja vienlaikus ar Modigraf lietojat kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai noteiktus diurētiskus līdzekļus, ko lieto sirds mazspējas, hipertensijas un nieru slimības gadījumā (piemēram, amilorīdu, triamterēnu vai spironolaktonu), vai antibiotikas trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kuri var paaugstināt kālija līmeni asinīs, nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL, piemēram, ibuprofēnu), ko lieto pret drudzi, iekaisumu un sāpēm, antikoagulantus (asins šķīdinātājus) vai iekšķīgi lietojamas pretdiabēta preparātus.

Ja Jums ir nepieciešama jebkāda veida vakcinācija, lūdzu, vispirms par to pastāstiet savam ārstam.

Modigraf kopā ar uzturu un dzīrienu

Modigraf parasti vēlams lietot tukšā dūšā vai vismaz 1 stundu pirms vai 2 līdz 3 stundas pēc ēdienreizes. Modigraf lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tas var ietekmēt zāļu līmeni asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs lietojat Modigraf grūtniecības laikā, tas var nonākt Jūsu bērņā, šķērsojot placentu. Tas, iespējams, varētu ietekmēt bērna veselību vai nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecības gaitu.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Vienā pētījumā novērtēja grūtniecības iznākumus sievietēm, kuras tika ārstētas ar takrolimu, un sievietēm, kuras tika ārstētas ar citiem imūnsupresīvajiem līdzekļiem. Lai gan šajā pētījumā nebija pietiekami daudz pierādījumu, lai izdarītu secinājumus, ar takrolimu ārstētajām pacientēm, kurām bija veikta aknu vai nieru transplantācija, ziņots par lielāku spontānā aborta sastopamību, savukārt ar takrolimu ārstētajām pacientēm, kurām bija veikta nieru transplantācija, ziņots par pastāvīgas hipertensijas, kas saistīta ar olbaltumvielu zudumu urīnā un kas rodas grūtniecības laikā vai pēcdzemdību periodā (stāvoklis, ko sauc par preeklampsiju), lielāku sastopamību. Netika atklāts paaugstināts nozīmīgu iedzimtu defektu risks, kas būtu saistīts ar Modigraf lietošanu.

Modigraf izdalās cilvēka pienā. Terapijas laikā ar Modigraf krūts barošana būtu jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums pēc Modigraf lietošanas reibst galva vai nāk miegs, vai arī Jums ir neskaidra redze. Šīs reakcijas ir biežāk, ja Jūs lietojat arī alkoholu.

Modigraf satur laktozi un nātriju

Modigraf satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Modigraf

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam. Parakstīt Modigraf drīkst tikai ārsti ar transplantācijas pacientu ārstēšanas pieredzi un ar pieredzi zāļu, ko lieto, lai kontrolētu organisma imūnsistēmas atbildes reakciju, lietošanā (imūnsupresīvie līdzekļi).

Saņemot zāles aptiekā, pārliecinieties, ka Jūs vienmēr saņemat vienu un to pašu takrolima preparātu, ja vien Jūsu transplantācijas speciālists nav piekritis, ka tas tiek nomainīts ar citu takrolima preparātu.

Šīs zāles jālieto divas reizes dienā. Ja ir mainījies balto granulu normālais fizikālais izskats vai ir mainījušies devas lietošanas norādījumi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai pārliecinātos, ka esat saņēmis pareizās zāles.

Transplantētā orgāna atgrūšanas profilaksei nepieciešamo sākuma devu Jums noteiks ārsts, aprēķinam izmantojot Jūsu ķermeņa masu. Parasti ieteicamās sākuma devas tūlīt pēc transplantācijas būs robežās no 0,075 - 0,30 mg/kg ķermeņa masas dienā, atkarībā no transplantētā orgāna. Tādas pašas devas var lietot, ārstējot transplantētā orgāna atgrūšanu.

Jums nepieciešamās preparāta devas lielums ir atkarīgs no Jūsu vispārējā stāvokļa un tā, kādas imūnās sistēmas darbību nomācošas zāles vēl lietojat.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērni un pusaudži saņem Modigraf devu, ko aprēķina tāpat kā pieaugušajiem. Parasti bērniem vajadzīgas lielākas devas uz kg ķermeņa masas nekā pieaugušajiem, lai sasniegtu līdzīgu efektīvu līmeni asinīs.

Pēc ārstēšanas sākšanas ar Modigraf Jūsu ārsts pastāvīgi kontrolēs Jūsu asins analīzes, lai noteiktu pareizu devu un periodiski to koriģētu. Pēc Jūsu stāvokļa stabilizēšanās, ārsts parasti samazinās Modigraf devu. Ārsts Jums pateiks precīzi, cik paciņas lietot.

Jums būs jālieto Modigraf katru dienu tikmēr, kamēr Jums būs nepieciešama imūnsupresija, lai novērstu Jūsu transplantētā orgāna atgrūšanu. Jums regulāri jāsazinās ar savu ārstu.

Modigraf lieto iekšķīgi divas reizes dienā, parasti no rīta un vakarā. Lietojiet Modigraf tukšā dūšā, 2 līdz 3 stundas pēc ēšanas. Pagaidiet vismaz 1 stundu līdz nākamai ēdienreizei.

Kā sagatavot Modigraf paciņu saturu lietošanai?

Ārsts norādīs, cik paciņas Jums jāatver un cik daudz ūdens nepieciešams suspensijas pagatavošanai. Lai precīzi nomērītu nepieciešamo ūdens tilpumu, Jūs varat izmantot šļirci vai mērcilindru.

Ielejiet glāzē vai tasē norādīto tilpumu ūdens (istabas temperatūrā), bet ne vairāk kā 50 ml. Novietojiet tasi ar ūdeni uz stabilas virsmas. Modigraf lietošanai neizmantojiet no PVH (polivinilhlorīda) gatavotas tases vai karotes, jo Modigraf aktīvā viela var pielipt PVH.

Uzmanīgi atveriet norādīto skaitu paciņu, piemēram, ar šķērēm, ar bultiņu norādītajā vietā. Turiet atvērto paciņu ar īkšķi un rādītājpirkstu virs tases, atvērto paciņas daļu vēršot lejup. Maigi piesitiet neatvērtajam paciņas galam un iebīriet katras paciņas saturu glāzē vai tasē ar ūdeni. Neizmantojiet paciņas iztukšošanai nekādus piederumus vai šķidrumus. Ievērojot šos norādījumus, Jūs iegūsit no paciņas nepieciešamo granulu daudzumu. Tas ir normāli, ja kāda granula paliek paciņā; paciņas ir tā ražotas.

Viegli maisiet vai kustīniet granulas, līdz tās pilnībā izšķīst. Suspensiju var ievilkt šļircē vai to uzreiz var izdzert pacients. Šķidrumam ir salda garša. Glāze vai tase vienu reizi jāizskalo ar tādu pašu tilpumu ūdens un tas jāizdzer. Šķidrums jāizdzer tūlīt pēc pagatavošanas.

Ja esat lietojis Modigraf vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz Modigraf, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Ja esat aizmirsis lietot Modigraf

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstas atsevišķas devas. Ja aizmirsāt lietot Modigraf, gaidiet līdz laikam, kad jālieto nākamā deva un tad turpiniet lietošanu, kā iepriekš.

Ja pārtraucat lietot Modigraf

Modigraf lietošanas pārtraukšana var palielināt transplantētā orgāna atgrūšanas risku. Bez ārsta ieteikuma terapiju nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Modigraf vājina Jūsu organisma aizsargmehānismu (imūno sistēmu), kas tik spēcīgi necīnīsies ar infekcijām. Tāpēc, lietojot Modigraf, Jums var būt lielāka iespēja saslimt ar infekcijām.

Dažas infekcijas var būt nopietnas vai letālas un var ietvert infekcijas, kuras izraisa baktērijas, vīrusi, sēnītes, parazīti vai citas infekcijas.

Nekavējoties pastāstiet Jūsu ārstam, ja Jums parādās infekcijas pazīmes, tai skaitā:

- drudzis, klepus, sāpes rīklē, vājuma sajūta vai kopumā slikta pašsajūta;
- atmiņas zudums, domāšanas traucējumi, apgrūtināta staigāšana vai redzes zudums – tās var būt saistītas ar ļoti retu, nopietnu smadzeņu infekciju, kas var būt letāla (progresējoša multifokāla leukoencefalopātija jeb PML).

Var rasties smagas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas (ļoti nopietns alerģiskas reakcijas veids ar ģīboni un elpošanas grūtībām, kura gadījumā nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība). Ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem pēc Modigraf lietošanas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šādām nopietnām blakusparādībām vai ir aizdomas par to:

Nopietnas biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- kuņģa un zarnu trakta perforācija: spēcīgas sāpes vēderā, ar vai bez citiem simptomiem, piemēram, drebuļi, drudzis, slikta dūša vai vemšana;
- nepietiekama transplantētā orgāna darbība;
- neskaidra redze.

Nopietnas retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- trombotiskā mikroangiopātija (sīko asinsvadu bojājumi), tai skaitā, hemolītiski urēmiskais sindroms, stāvoklis, kam ir raksturīgi šādi simptomi: samazināts urīna daudzums vai tā nav (akūta nieru mazspēja), izteikts nogurums, dzeltena āda vai acis (dzelte) un patoloģiski zilumi vai asiņošana un infekcijas pazīmes.

Nopietnas retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- trombotiska trombocitopēniska purpura: stāvoklis, kas ietver sīko asinsvadu bojājumus un kuram ir raksturīgs drudzis un zilumi zem ādas, kas var izpausties kā sarkani punkti, ar neizskaidrojamu izteiktu nogurumu vai bez tā, apjukumu, dzeltenu ādu vai acīm (dzelte), ar akūtas nieru mazspējas simptomiem (samazināts urīna daudzums vai tā nav), redzes zudumu vai krampjiem;
- toksiska epidermas nekrolīze: ādas vai gļotādas erozija un pūšļu veidošanās, sarkana, pietūkusi āda, kas var atslāņoties plašos ķermeņa laukumos;
- aklums.

Nopietnas ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Stīvensa-Džonsona sindroms: neizskaidrojamas sāpes ādā, kas plaši izplatās, sejas pietūkums, nopietna slimība ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutē, acīs un uz dzimumorgāniem, nātrene, mēles pietūkums, sarkani vai violeti ādas izsitumi, kas izplatās, ādas lobīšanās;
- *Torsades de pointes*: sirdsdarbības biežuma izmaiņas, ar vai bez šādiem simptomiem, piemēram, sāpes krūtīs (stenokardija), ģībonis, reibonis vai slikta dūša, sirdsklauves (jūtama sirdsdarbība) un apgrūtināta elpošana.

Nopietnas blakusparādības – biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- oportūnistiskās infekcijas (bakteriālas, sēnīšu, vīrusu un viensūņu): ilgstoša caureja, drudzis un rīkles iekaisums;
- pēc ārstēšanas imūnsupresijas rezultātā ziņots par labdabīgiem un ļaundabīgiem audzējiem, tostarp ļaundabīgiem ādas vēžiem un retu vēža veidu, kas var ietvert ādas bojājumus, kas zināmi kā Kapoši sarkoma. Simptomi ietver ādas izmaiņas, piemēram, jauna vai mainīga krāsas izmaiņa, bojājumi vai sabiezējumi;
- ir saņemti ziņojumi par sarkanās rindas šūnu aplāziju (ļoti izteikta sarkano asins šūnu skaita samazināšanās), hemolītisko anēmiju (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās to patoloģiskas sabrukšanas dēļ, ko pavada nogurums) un febrilu neitropēniju (balto asins šūnu, kuras cīnās ar infekciju, skaita samazināšanās, ko pavada drudzis). Nav precīzi zināms, cik bieži šīs blakusparādības rodas. Jums var nebūt simptomu vai atkarībā no slimības smaguma Jums var būt: nogurums, apātija, patoloģisks ādas bālums, elpas trūkums, reibonis, galvassāpes, sāpes krūtīs un aukstuma sajūta rokās un kājās;
- ir ziņojumi par agranulocitozi (ievērojama balto asins šūnu skaita samazināšanās, ko pavada čūlas mutē, drudzis un infekcija(-as)). Jums var nebūt simptomu, vai Jūs varat just pēkšņu drudzi, drebuļus un rīkles iekaisumu;
- alerģiskas un anafilaktiskas reakcijas ar šādiem simptomiem: pēkšņi rodas niezoši izsitumi (nātrene), plaukstu, pēdu, potīšu, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums (kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu), un Jūs jūtat, ka varat noģībt;
- mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES): galvassāpes, apjukums, garastāvokļa izmaiņas, lēkmes un redzes traucējumi. Tās var būt traucējumu pazīmes, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu, par ko ziņots dažiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar takrolimu;
- optiskā neiropātija (optiskā nerva patoloģija): redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze, izmaiņas krāsu redzē, grūtības redzēt detalizēti, vai Jūsu redzes lauks kļūst ierobežots.

Pēc Modigraf lietošanas var rasties arī zemāk uzskaitītas blakusparādības, un tās var būt nopietnas:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts, paaugstināts kālija līmenis asinīs;
- miega traucējumi;
- trīce, galvassāpes;
- paaugstināts asinsspiediens;
- aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes;
- caureja, vemšana;
- nieru darbības traucējumi.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts asins šūnu skaits (trombocīti, sarkanās vai baltās asins šūnas), palielināts balto asins šūnu skaits, izmaiņas sarkano asins šūnu skaitā (redzamas asins analīzēs);
- samazināts magnija, fosfātu, kālija, kalcija vai nātrija līmenis asinīs, šķidruma pārslodze, paaugstināts urīnskābes vai lipīdu līmenis asinīs, samazināta ēstgriba, paaugstināts asins skābums, citas izmaiņas asins sāļu sastāvā (redzamas asins analīzēs);
- nemiers, apjukums un dezorientācija, depresija, garastāvokļa izmaiņas, murgi, halucinācijas, mentāli traucējumi;
- krampji, apziņas traucējumi, tirpšana un jušanas traucējumi (dažreiz sāpīgi) plaukstās un pēdās, reibonis, nespēja rakstīt, nervu sistēmas traucējumi;
- paaugstināta jutība pret gaismu, acu bojājumi;
- troksnis ausīs;
- samazināta asinsrite sirds asinsvados, paātrināta sirdsdarbība;
- asiņošana, daļējs vai pilnīgs asinsvadu nosprostošanās, pazemināts asinsspiediens;
- elpas trūkums, plaušu audu izmaiņas, šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, rīkles iekaisums, klepus, gripai līdzīgi simptomi;
- iekaisums vai čūlas, kas izraisa sāpes vēderā vai caureju, kuņģa asiņošana, iekaisums vai čūlas mutē, šķidruma uzkrāšanās vēderā, vemšana, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, aizcietējumi, gāzu uzkrāšanās, vēdera uzpūšanās, šķidra vēdera izeja, kuņģa darbības traucējumi;
- žultsvadu traucējumi, dzeltena āda aknu darbības traucējumu dēļ, aknu audu bojājums un aknu iekaisums;
- nieze, izsitumi, matu izkrišana, pinne, pastiprināta svīšana;
- sāpes locītavās, ekstremitātēs, mugurā un pēdās, muskuļu spazmas;
- nieru mazspēja, samazināts urīna daudzums, traucēta vai sāpīga urinācija;
- vispārējs vājums, drudzis, šķidruma uzkrāšanās organismā, sāpes un diskomforts, fermenta sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās asinīs, svara pieaugums, temperatūras uztveres traucējumi.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsreces traucējumi, visa veida asins šūnu skaita samazināšanās (redzama asins analīzēs);
- dehidratācija;
- samazināts olbaltumvielu vai cukura līmenis asinīs, paaugstināts fosfātu līmenis asinīs;
- koma, asiņošana smadzenēs, insults, paralīze, smadzeņu darbības traucējumi, runas un valodas traucējumi, atmiņas traucējumi;
- acs lēcas apduļķošanās;
- dzirdes traucējumi;
- neregulāra sirdsdarbība, sirds apstāšanās, samazināta sirds funkcija, sirds muskuļa traucējumi, sirds muskuļa palielināšanās, spēcīgāka sirdsdarbība, EKG novirzes no normas, sirdsdarbības ātruma un pulsa izmaiņas;
- asins recekļi ekstremitāšu vēnās, šoks;
- apgrūtināta elpošana, elpceļu traucējumi, astma;
- zarnu nosprostošanās, paaugstināts fermenta amilāzes līmenis asinīs, kuņģa satura atvilkšanās, aizkavēta kuņģa iztukšošana;
- ādas iekaisums, dedzināšanas sajūta atrodoties saulē;

- locītavu traucējumi;
- nespēja urinēt, sāpīgas menstruācijas un patoloģiska menstruālā asiņošana;
- vairāku orgānu mazspēja, gripai līdzīga saslimšana, paaugstināta jutība pret aukstumu un karstumu, spiediena sajūta krūtīs, nervozitāte vai neparastas sajūtas, paaugstināts enzīma laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- asins recekļu izraisīta neliela asiņošana ādā;
- pastiprināts muskulatūras stīvums;
- kurlums;
- šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā;
- akūts elpas trūkums;
- cistu veidošanās aizkuņģa dziedzērī;
- asinsrites traucējumi aknās;
- pastiprināts apmatojums;
- slāpes, kritieni, spiediena sajūta krūšu kurvī, ierobežots kustīgums, čūlas.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- muskuļu vājums;
- patoloģiski sirds skenēšanas rezultāti;
- aknu mazspēja;
- sāpīga urinācija ar asins piejaukumu urīnā;
- taukaudu uzkrāšanās.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem varētu būt tādas pašas blakusparādības, kā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Modigraf

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Pēc sagatavošanas suspensija jāizlieto nekavējoties.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Modigraf satur

- Aktīvā viela ir takrolims (*tacrolimus*).
Katra paciņa ar Modigraf 0,2 mg granulām satur 0,2 mg takrolima (monohidrāta veidā).
Katra paciņa ar Modigraf 1 mg granulām satur 1 mg takrolima (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, hipromeloze (E464) un kroskarmelozes nātrija sāls (E468).

Modigraf ārējais izskats un iepakojums

Modigraf granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir baltas granulas paciņās. Pieejami iepakojumi pa 50 paciņām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par takrolimu (sistēmiskā zāļu forma) PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par Kapoši sarkomas gadījumiem no klīnisko pētījumu datiem, literatūras un spontāniem ziņojumiem, tai skaitā gadījumus ar ciešu saistību laikā, un gadījumu skaitu ar letālu iznākumu un ņemot vērā iespējamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp sistēmiski lietotu takrolimu un Kapoši sarkomu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka sistēmiski lietojamo takrolimu saturošo zāļu informācija ir atbilstoši jāatjaunina.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par takrolimu (sistēmiskā zāļu forma), *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu takrolimu (sistēmiskā zāļu forma), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.