

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Modigraf 0,2 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Modigraf 1mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Modigraf 0,2 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda saszетка zawiera 0,2 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda saszетка zawiera 94,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Modigraf 1mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda saszетка zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda saszетка zawiera 473 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.
Biały granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży, będących biorcami alogenicznych przeszczepów nerki, wątroby lub serca.

Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów. Modigraf jest granulowaną postacią farmaceutyczną takrolimusu do stosowania dwa razy na dobę. Leczenie produktem Modigraf wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel.

Dawkowanie

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. W początkowym okresie pooperacyjnym Modigraf podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie produktu Modigraf należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej „Monitorowanie stężenia leku”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Zaleca się staranne i częste kontrolowanie najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu narządu, aby upewnić się, że ogólnoustrojowa ekspozycja na substancję czynną bezpośrednio po przeszczepieniu jest wystarczająca. Ponieważ takrolimus jest substancją o małym klirensie, dostosowanie dawki produktu Modigraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku we krwi (patrz poniżej „Monitorowanie stężenia leku” i punkt 5.2).

Produktu Modigraf nie należy stosować wymiennie z kapsułkami o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf), ponieważ nie można wykluczyć znaczącej klinicznie różnicy między biodostępnością obu postaci farmaceutycznych. Ogólnie, nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmieniona.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu nerki

Dorośli

Doustne leczenie produktem Modigraf należy rozpocząć od dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,10 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) we wlewie ciągłym, trwającym 24 godziny.

Dzieci i młodzież

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce początkowej od 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,100 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) we wlewie ciągłym, trwającym 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować terapię dwulekową opartą na takrolimusicie. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby

Dorośli

Doustne leczenie produktem Modigraf należy rozpocząć od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć ok. 12 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) we wlewie ciągłym, trwającym 24 godziny.

Dzieci i młodzież

Początkową dawkę doustną 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce początkowej 0,05 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) we wlewie ciągłym, trwającym 24 godziny.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować monoterapię opartą na takrolimucie. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu serca

Dorośli

Modigraf można stosować jednocześnie z indukcją przeciwciałami (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia takrolimusem) lub, alternatywnie, u stabilnych klinicznie pacjentów bez indukcji przeciwciałami.

Po indukcji przeciwciałami doustne leczenie produktem Modigraf należy rozpocząć od dawki 0,075 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 5 dni po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na doustne podawanie dawki, należy rozpocząć leczenie dożylnie w dawce od 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,02 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) we wlewie ciągłym, trwającym 24 godziny.

Opublikowano także inny schemat dawkowania, który polega na podawaniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin po zabiegu przeszczepienia. Ten schemat stosowano jedynie u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządu (np. niewydolności nerek). W tym przypadku stosowano początkową dawkę takrolimusu wynoszącą od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, podając jednocześnie mykofenolan mofetylu i steroidy lub syrolimus i steroidy.

Dzieci i młodzież

W przeszczepach serca u dzieci i młodzieży stosowano takrolimus z indukcją przeciwciałami lub bez indukcji. U pacjentów bez indukcji przeciwciałami, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podawania dożylnego, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,03 mg/kg mc./dobę do 0,05 mg/kg mc./dobę (Prograf 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w ciągłym wlewie przez 24 godziny, aż do osiągnięcia stężenia takrolimusu w pełnej krwi, wynoszącego od 15 do 25 nanogramów/ml. Należy zmienić drogę podania na podanie doustne, gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Pierwsza dawka stosowana w leczeniu doustnym powinna wynosić 0,30 mg/kg mc./dobę, a podawanie należy rozpocząć od 8 do 12 godzin po zaprzestaniu wlewu dożylnego.

Po indukcji przeciwciałami, gdy podawanie produktu Modigraf rozpoczyna się doustnie, zalecana dawka początkowa wynosi od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę, w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Zmiana leczenia z produktu Modigraf na leczenie produktem Prograf w postaci kapsulek

Po podaniu pojedynczych dawek zdrowym ochotnikom, ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus (AUC) w przypadku stosowania produktu Modigraf była o ok. 18% większa niż w czasie stosowania produktu Prograf kapsułki. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa okresowego stosowania produktu Modigraf granulat u pacjentów w stanie krytycznym, których dotychczas leczono produktami Prograf lub Advagraf.

U stabilnych pacjentów z przeszczepem alogenicznym leczonych produktem Modigraf granulat, u których wymagana jest zmiana na leczenie produktem Prograf kapsułki, podstawowa dawka dobową powinna pozostać w stosunku 1:1 (mg:mg). Jeżeli nie jest to możliwe, całkowitą dobową dawkę produktu Prograf należy zaokrąglić w górę, do najbardziej zbliżonej dawki możliwej do podania; większą część dawki podawać rano, a mniejszą wieczorem.

Podobnie u pacjentów, u których zmieniono leczenie z produktu Prograf kapsułki na leczenie produktem Modigraf granuląt, całkowita dobową dawkę produktu Modigraf powinna być taka sama jak całkowita dobową dawkę produktu Prograf. Jeżeli zmiana leczenia przy zachowaniu takiej samej dawki nie jest możliwa, całkowitą dobową dawkę produktu Modigraf należy zaokrąglić w dół, do najbardziej zbliżonej całkowitej dobowej dawki możliwej do podania z saşetek 0,2 mg i 1 mg. Całkowitą dobową dawkę produktu Modigraf granuląt należy podawać w 2 równych dawkach. Jeżeli przyjmowanie równych dawek nie jest możliwe, większą dawkę przyjmuje się rano, a mniejszą wieczorem. Nie wolno używać tylko części zawartości saşetki produktu Modigraf.

Przykład: Całkowita dobową dawkę produktu Prograf kapsułki wynosi 1 mg rano i 0,5 mg wieczorem. Tak więc, jeżeli zalecona całkowita dobową dawkę produktu Modigraf wynosi 1,4 mg, należy ją podzielić i przyjąć 0,8 mg rano i 0,6 mg wieczorem.

Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać przed zmianą leczenia i w ciągu 1 tygodnia po zmianie terapii. Należy tak dostosować dawkę, aby mieć pewność, że utrzymano podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

Zmiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie takrolimusem należy rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi i ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na stosowanie takrolimusu należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego

W leczeniu epizodów odrzucania przeszczepu stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Modigraf.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu nerki lub wątroby – dorośli oraz dzieci i młodzież

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na terapię produktem Modigraf stosowanym dwa razy na dobę, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej w pierwotnej immunosupresji.

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu serca – dorośli oraz dzieci i młodzież

U dorosłych pacjentów po zmianie terapii na stosowanie produktu Modigraf leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,15 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

U dzieci i młodzieży po zmianie terapii na stosowanie takrolimusu leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki 0,20 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Leczenie w odrzucaniu przeszczepu alogenicznego po przeszczepieniu innych narządów

Dawki zalecane po przeszczepieniach płuc, trzustki lub jelita podano w oparciu o ograniczone dane pochodzące z klinicznych badań prospektywnych produktu Prograf. Prograf stosowano u pacjentów po przeszczepieniu płuc w doustnej dawce początkowej od 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Monitorowanie stężenia leku

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucania i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów, wspomagana monitorowaniem najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w pełnej krwi.

Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględniać zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne. Zależność między najmniejszymi skutecznymi stężeniami takrolimusu we krwi (C_{12}) a ogólnoustrojową ekspozycją na lek (AUC_{0-12}) dla 2 postaci farmaceutycznych Modigraf granulat i Prograf kapsułki jest podobna.

Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczyć około 12 godzin po podaniu dawki produktu Modigraf granulat, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Zaleca się częste oznaczanie najmniejszego skutecznego stężenia leku we krwi w ciągu 2 pierwszych tygodni po przeszczepieniu narządu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować przynajmniej dwa razy w tygodniu w początkowym okresie po przeszczepieniu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również dokładnie monitorować, gdy obserwuje się kliniczne objawy działania toksycznego lub ostre odrzucanie przeszczepu, po zmianie leczenia z produktu Modigraf granulat na leczenie produktem Prograf kapsułki, po dostosowaniu dawki, wprowadzeniu zmian w terapii immunosupresyjnej oraz po jednoczesnym podawaniu substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5). Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Takrolimus jest substancją o małym klirensie, dlatego dostosowanie dawki produktu Modigraf może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku (patrz punkt 5.2).

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 nanogramów/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić stan kliniczny pacjenta. W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 do 20 nanogramów/ml u biorców wątroby oraz od 10 do 20 nanogramów/ml u biorców nerek i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 do 15 nanogramów/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką lub sercem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecany zakres docelowy.

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2) i dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus ma jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

Rasa

W porównaniu z rasą kaukaską pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek takrolimusu w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

Płeć

Brak danych wskazujących, że u kobiet trzeba stosować inne dawki niż u mężczyzn w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

Osoby w starszym wieku

Obecnie nie ma dostępnych danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u osób w starszym wieku.

Dzieci i młodzież

Na ogół dzieciom należy podawać dawki 1½-2 razy większe niż dawki stosowane u dorosłych w celu osiągnięcia zbliżonych stężeń we krwi.

Sposób podawania

Na ogół leczenie takrolimusem rozpoczyna się od podawania leku doustnie. W razie potrzeby dawkowanie takrolimusu można rozpocząć od podawania granulatów Modigraf z wodą w postaci zawiesiny przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Zaleca się doustne podawanie dobowej dawki produktu Modigraf w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

W celu uzyskania maksymalnego wchłaniania (patrz punkt 5.2) Modigraf granulat należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku.

Wymaganą dawkę ustala się na podstawie masy ciała pacjenta, wykorzystując najmniejszą możliwą ilość saszetek. Zawiesinę (maksymalnie 50 ml, w zależności od masy ciała) przygotowuje się w filiżance, używając 2 ml wody (w temperaturze pokojowej) na 1 mg takrolimusu. Nie należy używać naczyń z polichlorku winylu (PVC) (patrz punkt 6.2). Granulat dodaje się do wody i miesza. Nie zaleca się używania innych płynów lub naczyń do opróżniania saszetek. Zawiesinę można podać po wciągnięciu jej do strzykawki lub połknąć bezpośrednio. Następnie należy raz przepłukać filiżankę taką samą ilością wody, jaką użyto do przygotowania zawiesiny i wypić wodę. Zawiesinę należy podać natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nadwrażliwość na inne makrolidy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Modigraf granulat u pacjentów w stanie krytycznym, których dotychczas leczono produktami Prograf lub Advagraf.

Produktu Modigraf nie należy stosować wymiennie z produktem Advagraf, ponieważ nie można wykluczyć znaczącej klinicznie różnicy między biodostępnością obu postaci farmaceutycznych. Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zmianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich reakcji niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych reakcji niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania; zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie potas), parametry czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne,

parametry krzepnięcia krwi oraz stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

Substancje mogące wywoływać interakcje

Inhibitory lub induktory CYP3A4 jednocześnie z takrolimusem należy podawać jedynie po konsultacji ze specjalistą transplantologiem ze względu na możliwość interakcji lekowych powodujących ciężkie działania niepożądane, w tym odrzucanie lub toksyczność (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A4 może zwiększać stężenia takrolimusu we krwi, co może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym nefrotoksyczności, neurotoksyczności i wydłużenia odstępu QT. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak rytonawir, kobicystat, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol, telitromycyna, klarytromycyna lub jozamycyna) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenie takrolimusu we krwi, zaczynając w ciągu kilku dni od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność nerek, EKG z odstępem QT łącznie oraz stan kliniczny pacjenta. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej sytuacji każdego pacjenta. W czasie rozpoczęcia leczenia może być wymagane natychmiastowe zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie inhibitorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do subterapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi, potencjalnie zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina) z takrolimusem. Jeśli nie można tego uniknąć, należy często monitorować stężenia takrolimusu we krwi, zaczynając od pierwszych kilku dni jednoczesnego podawania, pod nadzorem specjalisty transplantologa, aby w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu w celu utrzymania podobnej ekspozycji na takrolimus. Należy również ściśle monitorować czynność przeszczepu (patrz punkt 4.5).

Podobnie, odstawienie induktorów CYP3A4 może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, prowadząc tym samym do supratherapeutycznych stężeń takrolimusu we krwi i dlatego wymaga ścisłego monitorowania oraz nadzoru specjalisty transplantologa.

Glikoproteina P

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami hamującymi glikoproteinę P, ponieważ może dojść do zwiększenia stężenia takrolimusu. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu we krwi pełnej i stan kliniczny pacjenta. Konieczna może być modyfikacja dawki takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Produkty ziołowe

W czasie przyjmowania produktu Modigraf należy unikać stosowania produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub innych produktów roślinnych ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu lub zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi i związanego z nim ryzyka toksycznego działania takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Inne interakcje

Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami o znanym działaniu neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

Nefrotoksyczność

Takrolimus może powodować zaburzenia czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu. Ostra niewydolność nerek bez aktywnej interwencji może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek. Należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. Ryzyko nefrotoksyczności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania takrolimusu z lekami wywołującymi nefrotoksyczność (patrz punkt 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy ściśle monitorować najmniejsze skuteczne stężenie takrolimusu we krwi oraz czynność nerek i rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia nefrotoksyczności.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego jest istotnym z medycznego punktu widzenia zdarzeniem, które może prowadzić do zagrożenia życia lub ciężkiego stanu pacjenta, dlatego niezwłocznie po wystąpieniu podejrzewanych objawów przedmiotowych lub podmiotowych perforacji, należy rozważyć zastosowanie właściwego leczenia.

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, w przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu.

Zaburzenia serca

Rzadko obserwowano przerost mięśnia komór serca lub przegrody międzykomorowej, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały, gdy minimalne skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, przeciążenie płynami i obrzęki. Dlatego wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie małe dzieci i pacjenci poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echokardiografia lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Modigraf lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odstępow QT i może powodować częstoskurcz komorowy typu *Torsades de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, w tym u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, także dotyczącym rodziny pacjenta, zastoinową niewydolnością serca, bradyarytmią i zaburzeniami elektrolitowymi. Ostrożność należy zachować również u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o znanym działaniu wydłużającym odstępow QT, wywołującym zaburzenia elektrolitowe lub zwiększającym ekspozycję na takrolimus (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia limfoproliferacyjne i zmiany złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV) oraz inne zmiany złośliwe, w tym rak skóry i mięsak Kaposiego (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak przeciwciała przeciwlifocytarne (np. bazyliksymab, daklizumab), zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. U pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. *Viral Capsid Antigen*) (VCA) obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Modigraf należy wykonać odpowiednie badania serologiczne EBV-VCA. W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne lub chłoniaka.

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano występowanie mięsaka Kaposiego, w tym przypadki o agresywnej postaci choroby oraz zakończone zgonem. W niektórych przypadkach po zmniejszeniu intensywności leczenia immunosupresyjnego obserwowano regresję mięsaka Kaposiego.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony przed promieniowaniem UV.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia wtórnego raka.

Zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne

Pacjenci leczeni produktami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, są bardziej narażeni na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe) takie, jak zakażenie wirusem CMV, nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Pacjenci są również w większym stopniu narażeni na zakażenie wirusem zapalenia wątroby (np. reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz nowe zakażenie, a także wirusowe zapalenie wątroby typu E, które może przerodzić się w zapalenie przewlekłe). Zakażenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych chorób, w tym do odrzucania przeszczepu. Lekarz powinien uwzględnić te choroby w diagnostyce różnicowej u pacjentów z immunosupresją, u których pogarsza się czynność wątroby lub nerek, lub nasilają się objawy neurologiczne. Zapobieganie i leczenie należy prowadzić zgodnie z odpowiednimi wytycznymi klinicznymi.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać radiologiczne badanie obrazowe (np. rezonans magnetyczny). W przypadku rozpoznania PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zaburzenia oka, czasem prowadzące do utraty wzroku. W niektórych przypadkach rozwiązaniem była zamiana na alternatywną immunosupresję. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali zmiany w ostrości wzroku, zmiany w widzeniu kolorów, niewyraźne widzenie lub ubytki w polu widzenia. Zaleca się w takich przypadkach szybką ocenę stanu pacjenta i w razie potrzeby skierowanie go do okulisty.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic Microangiopathy*, TMA) (w tym zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *Haemolytic Uraemic Syndrome*, HUS) i zakrzepowa płamica małopłytkowa (ang. *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP))

Rozpoznanie TMA, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), która czasem prowadzi do niewydolności nerek lub zgonu, należy rozważyć u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. W przypadku rozpoznania TMA konieczne jest podjęcie natychmiastowego leczenia, a także, według uznania lekarza prowadzącego, należy rozważyć przerwanie leczenia takrolimusem.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej).

Aplazja czysto czerwonokrwinkowa (ang. *Pure Red Cell Aplasia – PRCA*)

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano przypadki wystąpienia aplazji czysto czerwonokrwinkowej (PRCA). Wszyscy pacjenci zgłosili występowanie czynników ryzyka PRCA, takich jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne przyjmowanie leków wywołujących PRCA.

Szczególne populacje

Doświadczenie kliniczne u pacjentów nienależących do rasy kaukaskiej i pacjentów ze zwiększonym ryzykiem immunologicznym (np. ponowne przeszczepienie, obecność przeciwciał swoistych przeciwko układowi HLA, ang. *Panel Reactive Antibodies – PRA*) jest ograniczone.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ponieważ Modigraf granulat zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w saşetce, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje w fazie metabolizmu

Dostępny układowo takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub produktów roślinnych, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Podobnie, odstawienie takich produktów lub produktów roślinnych może wpływać na tempo metabolizmu takrolimusu, a tym samym na stężenia takrolimusu we krwi.

Badania farmakokinetyczne wskazały, że zwiększenie stężeń takrolimusu we krwi po jednoczesnym podaniu z inhibitorami CYP3A4 wynika głównie ze zwiększenia dostępności biologicznej takrolimusu po podaniu doustnym na skutek zahamowania metabolizmu żołądkowo-jelitowego. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej wyraźny.

Zdecydowanie zaleca się ściśle monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi pod nadzorem specjalisty transplantologa, a także czynności przeszczepu i wydłużenia odstępu QT (badanie EKG) oraz czynności nerek i innych działań niepożądanych, w tym neurotoksyczności, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4, a także dostosowanie dawki lub przerwanie stosowania takrolimusu w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4). Podobnie, należy ściśle monitorować pacjentów podczas stosowania takrolimusu równocześnie z wieloma substancjami, które wpływają na CYP3A4, ponieważ wpływ na ekspozycję na takrolimus może być nasilony lub osłabiony.

W poniższej tabeli wymieniono produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus. Przykłady interakcji lekowych nie są zbiorem zamkniętym i nie są wyczerpujące, dlatego należy sprawdzać informacje dołączone do każdego produktu leczniczego, który podaje się jednocześnie z takrolimusem, pod kątem szlaku metabolicznego, dróg interakcji, potencjalnego ryzyka i konkretnych działań, które należy podjąć w przypadku jednoczesnego stosowania.

Produkty lecznicze, które mają wpływ na takrolimus

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Grejpfrut lub sok grejpfrutowy	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Unikać grejpfrutów lub soku grejpfrutowego
Cyklosporyna	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Ponadto, może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne.	Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu [patrz punkt 4.4].
Produkty o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym: aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol + trimetoprym, NLPZ, gancyklowir, acyklowir, amfoterycyna B, ibuprofen, cydofowir, foskarnet	Może nasilać działanie nefrotoksyczne lub neurotoksyczne takrolimusu.	Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy monitorować czynność nerek oraz inne skutki uboczne i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Silne inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol), antybiotyki makrolidowe (np. telitromycyna, troleandomycyna, klarytromycyna, jozamycyna), inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir, i połączenie ombitaswiru i parytaprewiru z rytonawirem, w skojarzeniu z dazabuwirem lub bez niego), nefazodon, kobicystat zwiększający farmakokinetykę i inhibitory kinazy idelalazyb, certynib. Zaobserwowano także silne interakcje z antybiotykiem	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. nefrotoksyczności, neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT), co wymaga ścisłego monitorowania [patrz punkt 4.4]. Mogą wystąpić szybkie i gwałtowne wzrosty stężenia takrolimusu już 1–3 dni po jednoczesnym podaniu, mimo niezwłocznego zmniejszenia dawki takrolimusu. Ogólna ekspozycja na takrolimus może zwiększać się > 5-krotnie. Kiedy podawane są skojarzenia z rytonawirem, ekspozycja na takrolimus	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy rozważyć pominięcie dawki takrolimusu w dniu rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4. Należy wznowić stosowanie takrolimusu następnego dnia w zmniejszonej dawce w oparciu o stężenia takrolimusu we krwi. Zmiany dawki i (lub) częstości dawkowania takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
makrolidowym – erytromycyną	może zwiększać się > 50 krotnie. Niemal wszyscy pacjenci mogą wymagać zmniejszenia dawki takrolimusu i konieczne może być czasowe przerwanie stosowania takrolimusu. Wpływ na stężenia takrolimusu we krwi może utrzymywać się przez kilka dni po zakończeniu jednoczesnego podawania.	w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu kilku pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia inhibitorem CYP3A4. Po zakończeniu leczenia odpowiednią dawkę i częstość dawkowania takrolimusu należy ustalać na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Umiarkowane lub słabe inhibitory CYP3A4: leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, izawukonazol, klotrymazol, mikonazol), antybiotyki makrolidowe (np. azytromycyna), blokery kanału wapniowego (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil), amiodaron, danazol, etynyloestradiol, lanzoprazol, omeprazol, leki przeciwko wirusowi HCV elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir, lek przeciwko wirusowi CMV letermowir oraz inhibitory kinazy tyrozynowej nilotynib, kryzotynib, imatynib i (chińskie) produkty roślinne zawierające wyciągi z cytryńca chińskiego (<i>Schisandra sphenanthera</i>)	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4]. Może wystąpić szybkie zwiększenie stężenia takrolimusu.	Należy często monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi, zaczynając od pierwszych dni jednoczesnego podawania. W razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że następujące substancje są potencjalnymi inhibitorami metabolizmu takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT) [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Silne induktory CYP3A4: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, apalutamid, enzalutamid, mitotan lub ziele	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można tego uniknąć, pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki takrolimusu.

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	Maksymalne stężenia takrolimusu we krwi mogą wystąpić 1–2 tygodnie po jednoczesnym podaniu. Efekt może utrzymywać się 1–2 tygodnie po zakończeniu leczenia.	Zmiany dawki takrolimusu powinny być zindywidualizowane i w razie potrzeby dostosowane w oparciu o najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu, które należy ocenić na początku leczenia, monitorować często w trakcie leczenia (zaczynając w ciągu pierwszych dni) i ponownie ocenić podczas i po zakończeniu leczenia induktorem CYP3A4. Po zakończeniu stosowania induktora CYP3A4 konieczne może być stopniowe dostosowywanie dawki takrolimusu. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Umiarkowane induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazyd, ryfabutyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina; słabe induktory CYP3A4: flukloksacylina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kaspofungina	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania. Mechanizm interakcji nie został potwierdzony.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Kannabidiol (inhibitor P-gp)	Występowały przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu z kannabidiolem. Może to być spowodowane hamowaniem aktywności glikoproteiny P w jelitach, co prowadzi do zwiększenia biodostępności takrolimusu.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu i kannabidiolu, ściśle monitorując działania niepożądane. Należy kontrolować stężenia minimalne takrolimusu we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować jego dawkę [patrz punkty 4.2 i 4.4].
Produkty o znanym silnym powinowactwie do białek osocza, np. NLPZ, doustne leki przeciwwzakrzepowe,	Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy rozważyć możliwe interakcje z innymi	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować

Klasa lub nazwa produktu lub substancji	Skutek interakcji	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
doustne leki przeciwcukrzycowe	substancjami czynnymi o znanym silnym powinowactwie do białek osocza.	dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2].
Leki prokinetyczne: metoklopramid, cymetydyna oraz wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu	Może zwiększać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko ciężkich działań niepożądanych (np. neurotoksyczności, wydłużenia odstępu QT).	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność nerek, EKG pod kątem wydłużenia odstępu QT i inne skutki uboczne.
Podtrzymujące dawki kortykosteroidów	Może zmniejszać najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i zwiększać ryzyko odrzucania [patrz punkt 4.4].	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby zwiększyć dawkę takrolimusu [patrz punkt 4.2]. Należy ściśle monitorować czynność przeszczepu.
Duża dawka prednizolonu lub metyloprednizolonu	Może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi (zwiększać lub zmniejszać) po podaniu w leczeniu ostrego odrzucania.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.
Bezpośrednio działająca (ang. Direct-acting antiviral, DAA) terapia przeciwwirusowa	Może wpływać na farmakokinetykę takrolimusu poprzez zmiany czynności wątroby w trakcie terapii DAA, związane z klirensiem wirusa zapalenia wątroby. Mogą zmniejszać się stężenia takrolimusu we krwi. Jednak potencjał niektórych DAA do hamowania CYP3A4 może przeciwdziałać temu wpływowi lub prowadzić do zwiększenia stężeń takrolimusu we krwi.	Należy monitorować najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu w pełnej krwi i w razie potrzeby dostosować dawkę takrolimusu, aby zapewnić ciągłą skuteczność i bezpieczeństwo.

Jednoczesne podawanie takrolimusu z inhibitorem mTOR (np. sirolimusem, ewerolimusem) może zwiększyć ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej (w tym zespołu hemolityczno-mocznicowego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej) (patrz punkt 4.4).

Ponieważ leczenie takrolimusem może wiązać się z hiperkaliemią lub nasilać istniejącą wcześniej hiperkaliemię, należy unikać dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania takrolimusu z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy krwi, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym/sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że

trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, tak jak amiloryd. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4; z tego powodu jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem. Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens leków antykoncepcyjnych zawierających steroidy i w następstwie zwiększać stężenia hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne wskazują, że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i fenazonu.

Kwas mykofenolowy. W leczeniu skojarzonym należy zachować ostrożność w przypadku zamiany cyklosporyny, która zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe kwasu mykofenolowego na takrolimus, który jest pozbawiony tego działania, ponieważ może to spowodować zmiany w ekspozycji na kwas mykofenolowy. Leki wpływające na cykl jelitowo-wątrobowy kwasu mykofenolowego mogą zmniejszać stężenie kwasu mykofenolowego w osoczu i jego skuteczność. W przypadku zamiany cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie, właściwe może być monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego.

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Istnieje ryzyko hiperkaliemii u noworodków (częstość występowania u noworodków wynosi 7,2%, tj. 8 na 111), która zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki).

Wyniki nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa prowadzonego po dopuszczeniu do obrotu [EUPAS37025]

W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa, prowadzonym po dopuszczeniu do obrotu, przeanalizowano dane 2905 ciąż pochodzące z Międzynarodowego rejestru ciąż po przeszczepieniu narządów (ang. Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) i oceniono wyniki u kobiet leczonych takrolimusem (383 przypadki zgłoszone prospektywnie, w tym 247 pacjentek po przeszczepieniu nerki i 136 pacjentek po przeszczepieniu wątroby) oraz leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Na podstawie ograniczonych danych (289 prospektywnie zgłoszonych ciąż z ekspozycją na takrolimus w pierwszym trymestrze) wyniki badania nie wskazywały na zwiększone ryzyko powstawania poważnych wad wrodzonych. Zaobserwowano tendencję do większej częstości występowania samoistnych poronień wśród kobiet leczonych takrolimusem w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem zaobserwowano również większą częstość występowania stanu przedrzucawkowego. Jednak dane są niewystarczające, aby wyciągnąć wnioski dotyczące ryzyka takich wyników. Wśród pacjentek po

przeszczepieniu nerki i wątroby poddanych ekspozycji na takrolimus w trakcie ciąży około 45%–55% żywych urodzeń było przedwczesnych, przy czym 75%–85% żywo urodzonych dzieci miało prawidłową wagę urodzeniową jak na wiek ciążowy. Podobne wyniki uzyskano przy stosowaniu innych leków immunosupresyjnych jednak ze względu na ograniczone dane możliwość wyciągnięcia wniosków jest ograniczona.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne działanie na zarodek i płód takrolimusu stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Dane dotyczące stosowania u ludzi wskazują, że takrolimus przenika do mleka. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na organizm noworodka, kobiety otrzymujące takrolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszoną ilością spermy i zmniejszoną ruchliwością plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli takrolimus stosuje się w połączeniu z alkoholem.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu takrolimusu (Modigraf) na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych (występujących u > 10% pacjentów) należą drżenie mięśniowe, zaburzenie czynności nerek, hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia, zakażenia, nadciśnienie tętnicze i bezsenność.

Zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania objawów niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem Modigraf, zgłaszano przypadki występowania zakażenia wirusem CMV, nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych

oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV, nowotworów złośliwych skóry oraz mięsaka Kaposiego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

często:	niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, niemieszczące się w normie wyniki badań krwinek czerwonych, leukocytoza
niezbyt często:	koagulopatie, pancytopenia, neutropenia, niemieszczące się w normie parametry krzepnięcia krwi i krwawienia, mikroangiopatia zakrzepowa
rzadko:	plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia
nieznana:	aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, gorączka neutropeniczna

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia endokrynologiczne

rzadko:	hirsutyzm
---------	-----------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

bardzo często:	cukrzyca, hiperglikemia, hiperkaliemia
często:	kwasica metaboliczna, inne zaburzenia elektrolitowe, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipokalcemia, zmniejszenie apetytu, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, hiperlipidemia, zwiększone stężenie triglicerydów, hipofosfatemia
niezbyt często:	odwodnienie, hipoglikemia, hipoproteinemia, hiperfosfatemia

Zaburzenia psychiczne

bardzo często:	bezsenność
często:	stany splątania i dezorientacja, depresja, objawy niepokoju, omamy, zaburzenia umysłowe, pogorszenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne
niezbyt często:	zaburzenia psychiatryczne

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często:	ból głowy, drżenie mięśniowe
często:	zaburzenia układu nerwowego, drgawki, zaburzenia świadomości, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, parestezje i zaburzenie czucia, trudności w pisaniu
niezbyt często:	encefalopatia, krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i udar naczyniowy mózgu, śpiączka, zaburzenia mowy i wysławiania, porażenie i niedowład, amnezja
rzadko:	wzmoczone napięcie
bardzo rzadko:	nużliwość mięśni
nieznana:	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia oka

często:	schorzenia oczu, niewyraźne widzenie, światłowstręt
niezbyt często:	zaćma
rzadko:	ślepotą
nieznana:	neuropatia nerwu wzrokowego

Zaburzenia ucha i błędnika

często:	szumy uszne
niezbyt często:	niedosłuch
rzadko:	nerwowoczuciowa głuchota
bardzo rzadko:	zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

często:	choroba niedokrwienna serca, tachykardia
niezbyt często:	niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatie, przerost mięśnia komór, kołatanie serca
rzadko:	wysiłek osierdziowy
bardzo rzadko:	<i>Torsades de pointes</i>

Zaburzenia naczyniowe

bardzo często:	nadciśnienie tętnicze
często:	zdarzenia zatorowo-zakrzepowe i niedokrwiennie, niedociśnienie pochodzenia obwodowego, krwotok, choroby naczyń obwodowych
niezbyt często:	zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs, zawał

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

często:	śródmiażdżowe schorzenia płuc, duszność, wysięk opłucnowy, kaszel, zapalenie gardła, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa
niezbyt często:	niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma
rzadko:	zespół ostrej niewydolności oddechowej

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo często:	biegunka, nudności
często:	objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, stany zapalne żołądka i jelit, krwotok z żołądka lub jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, puchlina brzuszna, zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej, zaparcia, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce
niezbyt często:	ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, porażenna niedrożność jelita, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzone opróżnianie żołądka
rzadko:	torbiel rzekoma trzustki, podniedrożność przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

często:	zaburzenia przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zastój żółci i żółtaczka
rzadko:	wenookluzyjna choroba wątroby, zakrzepica tętnicy wątrobowej
bardzo rzadko:	niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często:	wysypka, świąd, łysienie, trądzik, nadmierne pocenie
niezbyt często:	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
rzadko:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella)
bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

często:	bóle stawów, ból pleców, kurcze mięśni, ból kończyn
niezbyt często:	zaburzenia stawów
rzadko:	zmniejszenie ruchliwości

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo często:	zaburzenie czynności nerek
często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, martwica kanalików nerkowych, nieprawidłowe wyniki badania moczu, skąpomocz, zaburzenia pęcherza i cewki moczowej
niezbyt często:	zespół hemolityczno-mocznicowy, bezmocz
bardzo rzadko:	nefropatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: gorączka, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, osłabienie, obrzęki, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała
niezbyt często: objawy grypopodobne, zdenerwowanie, złe samopoczucie, niewydolność wielonarządowa, uczucie ucisku w klatce piersiowej, nietolerancja temperatury
rzadko: upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, pragnienie
bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Badania diagnostyczne

bardzo często: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
często: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała
niezbyt często: zwiększona aktywność amylazy we krwi, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i nieprawidłowe tętno, zmniejszenie masy ciała, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie, wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

często: pierwotne zaburzenia czynności przeszczepu

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból kończyn został opisany w wielu opublikowanych opisach przypadków zgłaszanych jako część zespołu bólowego indukowanego przez inhibitor kalcyneuryny (ang. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CISP). Zazwyczaj występuje jako obustronny i symetryczny, silny ból w kończynach dolnych i może być związany z większymi niż terapeutyczne stężeniami takrolimusu we krwi. Zmniejszenie dawki takrolimusu może zmniejszyć objawy zespołu bólowego. W niektórych przypadkach konieczne było zastosowanie alternatywnej immunosupresji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimusu, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej.

Brak swoistego antidotum dla takrolimusu. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe.

Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimusu, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimusu nie można usunąć dializą. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszyły toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie lekiem, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli nastąpią w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimus pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów limfokin.

Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ -interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania takrolimusu podawanego dwa razy na dobę w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu innych narządów

W opublikowanych badaniach prospektywnych takrolimus podawany doustnie (jako Prograf kapsułki) stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Profil bezpieczeństwa takrolimusu stosowanego doustnie w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerek i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym ze wskazań przedstawiono w skrócie poniżej.

Przeszczepienie płuca

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania dotyczy leczenia 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy otrzymującej cyklosporynę. Początkowo takrolimus podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce od 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano mniejszą częstość występowania epizodów odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu w porównaniu do pacjentów otrzymujących cyklosporynę (11,5% vs. 22,6%) oraz o mniejszej częstości występowania odrzucania o przewlekłym przebiegu i zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%) w pierwszym roku po przeszczepieniu. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie leczonej takrolimusem i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę.

W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie od 10 do 20 nanogramów/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 83% w grupie otrzymującej takrolimus i 71% w grupie otrzymującej cyklosporynę, a po 2 latach odpowiednio 76% i 66%. Epizody odrzucania przeszczepu o ostrym przebiegu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 epizodów) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów otrzymujących cyklosporynę ($p = 0,025$). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ($n = 13$) była konieczna zmiana na takrolimus niż u pacjentów leczonych takrolimusem zmiana na cyklosporynę ($n = 2$) ($p = 0,02$).

W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenia leku w

zakresie od 12 do 15 nanogramów/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%). W tych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, w tych trzech badaniach liczba epizodów odrzucania o ostrym przebiegu była mniejsza, gdy stosowano takrolimus, a w jednym odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów otrzymujących takrolimus.

Przeszczepienie trzustki

W badaniu wieloośrodkowym wzięło udział 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, których losowo przydzielono do grupy otrzymującej takrolimus (n = 103) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę (n = 102). Zgodnie z protokołem badania początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,2 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano ją tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenie od 8 do 15 nanogramów/ml przed upływem 5. dnia oraz 5 do 10 nanogramów/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie lepsza w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę (p<0,0005), podczas gdy przeżywalność przeszczepionych nerek była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy zaledwie u 6 pacjentów otrzymujących takrolimus konieczne było zastosowanie innego leczenia.

Przeszczepienie jelita

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka dotyczące stosowania doustnie takrolimusu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone aktuarialne współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. W okresie 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki. Stwierdzono, że do poprawy wyników w tym wskazaniu przyczyniło się szereg nowych sposobów postępowania takich, jak techniki wczesnego wykrywania zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najniższe stężenia wynoszące od 10 do 15 nanogramów/ml oraz ostatnio napromienianie przeszczepu alogenicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest przez przewód pokarmowy. Dostępny takrolimus ulega na ogół szybkiemu wchłanianiu.

Modigraf granulat jest postacią takrolimusu o szybkim uwalnianiu do stosowania dwa razy na dobę. Po doustnym podaniu produktu Modigraf granulat maksymalne stężenie (C_{max}) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 2 do 2,5 godzin.

Wchłanianie takrolimusu jest zmienne. Wyniki badania dostępności biologicznej po podaniu pojedynczej dawki dorosłym, zdrowym ochotnikom wykazały, że dostępność biologiczna produktu Modigraf granulat jest o około 20% większa niż dostępność biologiczna produktu Prograf kapsułki. Średnia dostępność biologiczna takrolimusu (dla Prograf kapsułki) wynosi 20% do 25% (zakres u poszczególnych dorosłych pacjentów od 6% do 43%, u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerek od 3% do 77%). Po podaniu doustnym dostępność biologiczna takrolimusu zmniejszała się, gdy przyjmowano go po posiłku.

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu i dlatego można rozpocząć doustne leczenie produktem Modigraf granulat.

U niektórych pacjentów takrolimus wydaje się być wchłaniany w sposób ciągły przez dłuższy czas, dając względnie płaski profil wchłaniania.

Stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu są największe, jeżeli przyjmuje się go na czczo. Obecność pokarmu zmniejsza oba parametry wchłaniania takrolimusu, szczególnie po spożyciu posiłku z dużą

zawartością tłuszczu. W przypadku posiłku z dużą zawartością węglowodanów wpływ pokarmu na wchłanianie preparatu jest mniejszy.

U pacjentów z przeszczepioną wątrobą w stanie stabilnym dostępność biologiczna takrolimusu podanego doustnie zmniejszyła się, gdy lek podawano po posiłku z umiarkowaną zawartością tłuszczu (34% kalorii). Wyraźnie zmniejszyła się wartość AUC (27%) i C_{max} (50%) oraz zwiększył się t_{max} (173%) w pełnej krwi.

W badaniach u pacjentów z przeszczepioną nerką w stanie stabilnym, którym doustnie podawano takrolimus niezwłocznie po lekkim śniadaniu, wpływ pokarmu na dostępność biologiczną był mniej zaznaczony. Wyraźnie zmniejszyła się wartość AUC (2-12%) i C_{max} (15-38%) oraz zwiększył się t_{max} (38-80%) w pełnej krwi.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym skutecznym stężeniem produktu Modigraf w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Dystrybucja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym można opisać jako dwufazową.

W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną α -1.

Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym obliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1300 litrów (u zdrowych osób). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,6 l.

Metabolizm

Takrolimus jest metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4 (CYP3A4) i cytochromu P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, z których tylko jeden wykazywał w warunkach *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne bądź nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieaktywnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczną aktywność takrolimusu.

Eliminacja

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych osób, średni całkowity klirens obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosił 2,25 l/h. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/h, 6,7 l/h i 3,9 l/h. Uważa się, że czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białek, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji takrolimusu, lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu.

Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych osób, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosił około 43 godzin. U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z przeszczepioną wątrobą wynosi on odpowiednio 11,7 godziny i 12,4 godziny w porównaniu do 15,6 godziny u dorosłych pacjentów z przeszczepioną nerką. Zwiększony klirens powoduje krótszy okres półtrwania u biorców przeszczepów.

Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego ^{14}C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydaleniem z żółcią, które jest główną drogą eliminacji.

Dane u dzieci i młodzieży

U dzieci po przeszczepieniu wątroby średnia dostępność biologiczna po doustnym podaniu takrolimusu (badano Modigraf granulat) wynosi $26\% \pm 23\%$ (zakres u poszczególnych dzieci po

przeszczepieniu wątroby od 4% do 80%). Brak danych dotyczących dostępności biologicznej po doustnym podaniu produktu Modigraf w innych wskazaniach.

Po doustnym podaniu (0,30 mg/kg mc./dobę) dzieciom po przeszczepieniu wątroby u większości pacjentów stężenie takrolimusu w stanie stacjonarnym uzyskiwano w ciągu 3 dni.

U dzieci po przeszczepieniu wątroby i nerki całkowity klirens wynosił odpowiednio $2,3 \pm 1,2$ ml/min./kg mc. i $2,1 \pm 0,6$ ml/min./kg mc. W niewielu badaniach klinicznych u dzieci, szczególnie we wczesnym dzieciństwie obserwowano dużą rozpiętość wartości klirensu całkowitego i okresu półtrwania, zależną od wieku.

Okres półtrwania takrolimusu u dzieci po przeszczepieniach wynosi około 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że głównymi narządami na które takrolimus działał toksycznie były nerki i trzustka. U szczurów takrolimus wykazywał toksyczne działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardi toksyczne.

Gdy takrolimus podawano w szybkim wstrzyknięciu (bolus) w dawce od 0,1 mg/kg mc. do 1,0 mg/kg mc., u niektórych gatunków zwierząt obserwowano wydłużenie odstępu QT. Po podaniu tych dawek, maksymalne stężenia takrolimusu we krwi wynosiły powyżej 150 nanogramów/ml i były ponad sześciokrotnie większe niż średnie maksymalne stężenia obserwowane po stosowaniu produktu Modigraf w transplantologii klinicznej.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie toksyczne na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu uległa masa urodzeniowa, przeżywalność i wielkość potomstwa.

U samców szczurów takrolimus wpływał negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Hypromeloza (E464)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Takrolimus wykazuje niezgodność z tworzywami sztucznymi PVC (polichlorek winylu). Sprzęt stosowany do przygotowania i podawania zawiesiny, np. naczynia do picia, filiżanki lub rurki nie mogą zawierać PVC.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po sporządzeniu zawiesinę należy podać natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki wykonane z warstw tereftalanu polietylenu (PET), aluminium (Al) i polietylenu (PE).

Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawiera 50 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ze względu na immunosupresyjne działanie takrolimusu należy unikać wdychania lub bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi produktów zawierających takrolimus w postaci roztworu, proszku lub granulatu. W przypadku takiego kontaktu należy przemyć skórę i przepłukać zanieczyszczone oko lub oczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Modigraf 0,2 mg granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej
EU/1/09/523/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maj 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 luty 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Modigraf 0,2 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 0,2 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 saszetek zawierających granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wymieszać granulat z wodą.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po sporządzeniu zawiesinę należy podać natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/523/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

modigraf 0,2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Modigraf 0,2 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
takrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Modigraf 1 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
takrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. W celu dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 saszetek zawierających granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wymieszać granulat z wodą.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po sporządzeniu zawiesinę należy podać natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/523/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

modigraf 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Modigraf 1 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
takrolimus
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Astellas Pharma Europe B.V.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Modigraf 0,2 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej Modigraf 1 mg granulat do sporządzania zawiesiny doustnej Takrolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Modigraf i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Modigraf
3. Jak stosować lek Modigraf
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Modigraf
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Modigraf i w jakim celu się go stosuje

Modigraf zawiera substancję czynną takrolimus. Jest lekiem immunosupresyjnym. Po przeszczepieniu narządów (np. wątroby, nerki, serca) układ immunologiczny próbuje odrzucić nowy narząd. Modigraf stosuje się w celu kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego organizmu i umożliwienia przyjęcia przeszczepionego narządu.

Modigraf może być również stosowany w przypadku odrzucania przeszczepionej wątroby, nerki, serca lub innych narządów, jeżeli zastosowane wcześniej leczenie nie umożliwiałoby kontrolowania odpowiedzi układu immunologicznego po przeszczepieniu narządu.

Modigraf stosuje się u dorosłych i u dzieci.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Modigraf

Kiedy nie stosować leku Modigraf

- jeśli pacjent ma uczulenie na takrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na sirolimus (inna substancja stosowana w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu) lub na jakikolwiek antybiotyk z grupy antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Modigraf należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeżeli występują choroby wątroby lub występowały one w przeszłości
- jeżeli występuje biegunka utrzymująca się dłużej niż jeden dzień
- jeżeli pacjent odczuwa silny ból brzucha z towarzyszącymi lub nie, innymi objawami, takimi jak dreszcze, gorączka, nudności lub wymioty
- jeżeli występuje zmiana aktywności elektrycznej serca zwana "wydłużenie odstępu QT"
- jeżeli występuje lub występowało uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych, znane jako mikroangiopatia zakrzepowa/zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpią: gorączka, siniaki pod skórą (które

mogą wyglądać jak czerwone kropki), niewyjaśnione zmęczenie, splątanie, zażółcenie skóry lub oczu, zmniejszenie wydalania moczu, utrata wzroku i drgawki (patrz punkt 4). Jeśli takrolimus pacjent przyjmuje razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia tych objawów.

Należy unikać przyjmowania jakichkolwiek produktów roślinnych, np. ziela dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub wszelkich innych produktów ziołowych, ponieważ mogą one wpływać na skuteczność i wielkość dawki przyjmowanego leku Modigraf. W razie wątpliwości przed przyjęciem jakichkolwiek produktów lub preparatów ziołowych, należy skonsultować się z lekarzem.

Lekarz może stwierdzić, że trzeba dostosować dawkę leku Modigraf.

Należy regularnie kontaktować się z lekarzem. Raz na jakiś czas lekarz może zlecić badanie krwi, moczu, badanie czynności serca, badanie oczu w celu ustalenia odpowiedniej dawki leku Modigraf.

Podczas przyjmowania leku Modigraf, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe (UV). Leki immunosupresyjne, takie jak Modigraf, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka skóry. W przypadku narażenia na światło słoneczne, trzeba nosić odpowiednią odzież ochronną i stosować filtry przeciwsłoneczne o dużym współczynniku ochrony przed światłem.

Środki ostrożności dotyczące przygotowania leku:

Podczas przygotowywania należy unikać bezpośredniego kontaktu z dowolną częścią ciała, taką jak skóra lub oczy, bądź wdychania produktów zawierających takrolimus w postaci roztworu, proszku lub granulatu. Jeżeli nastąpi taki kontakt, należy przemyć skórę i oczy.

Modigraf a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie zaleca się przyjmowania leku Modigraf jednocześnie z cyklosporyną (inny lek stosowany w zapobieganiu odrzucania przeszczepionego narządu).

W razie potrzeby wizyty u lekarza innego niż specjalista transplantolog, należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu takrolimusu. Lekarz może zechcieć skonsultować się ze specjalistą transplantologiem, czy pacjent powinien stosować inny lek, który może zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Stężenie leku Modigraf we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku Modigraf, co może wymagać przerwania stosowania leku Modigraf bądź zwiększenia lub zmniejszenia jego dawki.

U niektórych pacjentów wystąpił wzrost stężenia takrolimusu we krwi podczas przyjmowania innych leków. Mogło to prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, takich jak zaburzenia nerek, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4).

Wpływ na stężenie leku Modigraf we krwi może występować bardzo szybko po rozpoczęciu stosowania innego leku, dlatego może być konieczne częste ciągłe monitorowanie stężenia leku Modigraf we krwi w ciągu pierwszych kilku dni po rozpoczęciu stosowania innego leku i często podczas kontynuowania leczenia innym lekiem. Niektóre inne leki mogą powodować zmniejszenie stężenia takrolimusu we krwi, co mogłoby zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Szczególnie należy powiedzieć lekarzowi o obecnie stosowanych lub przyjmowanych w przeszłości lekach zawierających substancje czynne, takich jak:

- leki przeciwgrzybicze i antybiotyki, zwłaszcza antybiotyki tzw. makrolidowe, stosowane w leczeniu zakażeń, np. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, klotrymazol, izawukonazol, mikonazol, kaspofungina, telitromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, jozamacyna, azytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, izoniazyd i flukloksacylina;

- letermowir, stosowany w zapobieganiu chorobom wywołanym przez wirusa cytomegalii (CMV);
- inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir, nelfinawir, sakwinawir), lek zwiększający farmakokinetykę kobicystat i tabletki złożone lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV (efawirenz, etrawiryna, newirapina) stosowane w leczeniu zakażenia HIV;
- inhibitory proteazy HCV (np. telaprewir, boceprewir i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dasabuwirem lub bez niego, elbaswir/grazoprewir i glekaprewir/pibrentaswir), stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- nilotynib i imatynib, idelalizyb, cerytynib, kryzotynib, apalutamid, enzalutamid lub mitotan (stosowane w leczeniu niektórych nowotworów);
- kwas mykofenolowy stosowany w celu hamowania układu odpornościowego, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu;
- leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka i kwaśnym refluksie (np. omeprazol, lanzoprazol lub cymetydyna);
- leki przeciwwymiotne, stosowane w leczeniu nudności i wymiotów (np. metoklopramid);
- cyzapryd lub lek zobojętniający kwas żołądkowy, zawierający wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, stosowane w leczeniu zgagi;
- doustne leki antykoncepcyjne, leki hormonalne zawierające etynyloestradiol lub leki hormonalne zawierające danazol;
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym lub chorobach serca (np. nifedypina, nikardypina, diltiazem i werapamil);
- leki przeciwaritmiczne (amiodaron) stosowane w kontrolowaniu zaburzeń rytmu serca (nierówne bicie serca);
- leki znane jako „statyny”, stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu i triglicerydów;
- karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki;
- metamizol, stosowany w leczeniu bólu i gorączki;
- kortykosteroidy prednizolon i metyloprednizolon, należące do grupy kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zapaleń lub w celu hamowania czynności układu immunologicznego (np. w odrzucaniu przeszczepu);
- nefazodon, stosowany w depresji;
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub ekstrakt z cytryńca chińskiego (*Schisandra sphenanthera*);
- kannabidiol (stosuje się między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent leczy się na wirusowe zapalenie wątroby typu C. Leczenie farmakologiczne wirusowego zapalenia wątroby typu C może zmienić czynność wątroby i może wpływać na stężenia takrolimusu we krwi. Stężenia takrolimusu we krwi mogą zmniejszać się lub zwiększać w zależności od leków przepisanych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C. Lekarz może zechcieć ściśle monitorować stężenia takrolimusu we krwi i wprowadzić niezbędne zmiany dawki leku Modigraf po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje lub zamierza stosować ibuprofen (lek stosowany w przypadku gorączki, zapalenia i bólu), antybiotyki (kotrimoksazol, wankomycynę lub antybiotyki aminoglikozydowe takie jak gentamycyna), amfoterycynę B (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych) lub leki przeciwwirusowe (stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych, np. acyklowir, gancyklowir, cydofowir, foscarnet). Leki te przyjmowane jednocześnie z lekiem Modigraf mogą nasilać zaburzenia czynności nerek i układu nerwowego.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu syrolimusu lub ewerolimusu. Jeżeli takrolimus przyjmuje się razem z syrolimusem lub ewerolimusem, może zwiększyć się ryzyko rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej, zakrzepowej plamicy małopłytkowej i zespołu hemolityczno-mocznicowego (patrz punkt 4).

Należy poinformować lekarza, jeżeli jednocześnie z lekiem Modigraf pacjent przyjmuje dodatkowo potas lub niektóre leki moczopędne stosowane w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i chorobach nerek (np. amilorid, triamteren lub spironolakton) lub antybiotyki trimetoprym lub

kotrimoksazol, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. ibuprofen) stosowane w gorączce, zapaleniu i bólu, leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew) lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Należy wcześniej powiedzieć lekarzowi o jakimkolwiek zaplanowanym szczepieniu.

Stosowanie leku Modigraf z jedzeniem i pić

Zaleca się przyjmowanie leku Modigraf na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego w czasie leczenia lekiem Modigraf, ponieważ mogą mieć wpływ na stężenie leku we krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli przyjmuje się lek Modigraf w czasie ciąży, może on przenikać do płodu przez łożysko. Może to mieć potencjalny wpływ na zdrowie dziecka lub niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. W jednym badaniu oceniono przebieg ciąży u kobiet leczonych takrolimusem oraz u kobiet leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. W badaniu tym nie uzyskano wystarczających danych, aby wyciągnąć wnioski, jednak zaobserwowano większą częstość poronień wśród pacjentek po przeszczepieniu wątroby i nerki leczonych takrolimusem, jak również wśród pacjentek po przeszczepieniu nerki większą częstość utrzymującego się nadciśnienia związanego z utratą białka z moczem, które rozwija się w trakcie ciąży lub w okresie poporodowym (stan przedrzucawkowy). Nie wykazano zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych związanych ze stosowaniem leku Modigraf.

Modigraf przenika do mleka matki. Dlatego w czasie stosowania leku Modigraf nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn ani nie posługiwać się narzędziami, jeżeli po stosowaniu leku Modigraf występują zawroty głowy lub senność, lub zaburzenia widzenia. Objawy te występują częściej, jeżeli także spożywa się alkohol.

Modigraf zawiera laktozę i sól

Modigraf zawiera laktozę (cukier występujący w mleku). Jeżeli lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku. Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w saszetce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Modigraf

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Modigraf powinni przepisywać lekarze posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów i w stosowaniu leków, które kontrolują układ immunologiczny organizmu (leki immunosupresyjne).

Odbierając receptę należy upewnić się, że za każdym razem otrzymuje się ten sam lek zawierający takrolimus, o ile specjalista transplantolog nie zalecił zmiany na inny lek zawierający takrolimus.

Lek należy przyjmować dwa razy na dobę. Jeśli lek wygląda inaczej niż białe granulki lub są inne zalecenia odnośnie jego dawki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty tak szybko jak to możliwe, aby upewnić się, że otrzymano właściwy lek.

Lekarz ustali początkową dawkę zapobiegającą odrzuceniu przeszczepionego narządu na podstawie masy ciała. Początkowe dawki leku podawane zaraz po przeszczepieniu wynoszą zwykle od 0,075 mg/kg mc./dobę do 0,30 mg/kg mc./dobę w zależności od rodzaju przeszczepionego narządu. W leczeniu odrzucania przeszczepu można stosować takie same dawki

Wielkość dawki zależy od ogólnego stanu zdrowia oraz od innych stosowanych leków

immunosupresyjnych.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży stosuje się dawki leku Modigraf ustalone w ten sam sposób jak u dorosłych. Zazwyczaj u dzieci wymagane są większe dawki na kilogram masy ciała, aby osiągnąć te same skuteczne stężenia we krwi co u dorosłych.

Po rozpoczęciu leczenia lekiem Modigraf, lekarz będzie przeprowadzał częste badania krwi w celu ustalenia odpowiedniej dawki i modyfikowania jej wielkości, w razie konieczności. Jeżeli stan kliniczny będzie stabilny, lekarz zmniejszy dawkę leku Modigraf. Lekarz powie dokładnie ile saszetek należy przyjmować.

Należy przyjmować lek Modigraf codziennie, tak długo jak wymagana jest immunosupresja w celu zapobieżenia odrzucaniu przeszczepionego narządu. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem.

Modigraf przyjmuje się doustnie dwa razy na dobę, zwykle rano i wieczorem. Modigraf przyjmuje się na czczo lub po upływie 2 do 3 godzin po posiłku. Następny posiłek można spożyć po upływie co najmniej 1 godziny.

Jak przygotować lek Modigraf w saszetkach do użycia?

Lekarz zaleci, ile saszetek należy otworzyć i jaką objętość wody należy użyć do sporządzenia zawiesiny. W celu dokładnego zmierzenia objętości wody można użyć strzykawki lub cylindra z podziałką.

Wlać zaleconą objętość wody (o temperaturze pokojowej) do szklanki lub filiżanki, nie więcej niż 50 ml. Postawić filiżankę z wodą na równej powierzchni. Do wsypywania leku Modigraf nie używać filiżanek ani łyżeczek wykonanych z PVC (polichlorku winylu), ponieważ substancja czynna leku Modigraf może przylgnąć do PVC. Ostrożnie otworzyć zaleconą ilość saszetek, np. używając nożyczek, w punkcie wskazanym przez strzałkę. Trzymać otwartą saszetkę między kciukiem a palcem wskazującym nad filiżanką, tak by otwarta strona saszetki była skierowana w dół. Delikatnie trzymając za zamknięty koniec saszetki, wsypać zawartość każdej saszetki do szklanki lub filiżanki z wodą. Nie używać żadnych naczyń lub płynów w celu opróżnienia saszetki. Jeżeli przestrzega się podanych zaleceń, otrzyma się właściwą ilość granulatu z saszetki. To normalne, że niewielka ilość granulatu zostanie; saszetki są tak wykonane.

Zamieszać lub obracać delikatnie naczyniem, dopóki granulat nie zawiesi się całkowicie w wodzie. Zawiesinę można pobrać do strzykawki lub wypić bezpośrednio z naczynia. Płyn ma słodki smak. Raz przepłukać szklankę lub filiżankę taką samą ilością wody, jaką użyto do przygotowania zawiesiny i również wypić. Płyn należy wypić natychmiast po przygotowaniu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Modigraf

Jeżeli przez przypadek zażyje się większą dawkę leku Modigraf niż zalecana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Modigraf

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli zapomni się o przyjęciu leku Modigraf należy poczekać do czasu, w którym zwykle zażywa się kolejną dawkę i przyjmować lek zgodnie z ustalonym schematem.

Przerwanie stosowania leku Modigraf

Przerwanie przyjmowania leku Modigraf może zwiększyć ryzyko odrzucania przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia dopóki nie zdecyduje o tym lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Modigraf zmniejsza mechanizm obronny organizmu (układu immunologicznego), który nie będzie tak dobrze zwalczał zakażenia. Dlatego jeżeli pacjent przyjmuje Modigraf, może być bardziej podatny na zakażenia. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu i mogą obejmować zakażenia wywołane przez bakterie, wirusy, grzyby, pasożyty lub inne zakażenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy zakażenia, w tym:

- gorączka, kaszel, ból gardła, osłabienie lub ogólne złe samopoczucie
- utrata pamięci, trudności w myśleniu, trudności w chodzeniu lub utrata wzroku – mogą być one spowodowane bardzo rzadkim, ciężkim zakażeniem mózgu, które może prowadzić do zgonu (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML).

Mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i anafilaktyczne (bardzo ciężki rodzaj reakcji alergicznej z omdleniem i trudnościami w oddychaniu, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarza). W czasie stosowania leku Modigraf zgłaszano łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe.

Jeśli wystąpiły lub podejrzewa się, że wystąpiły jakiekolwiek z wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:

Ciężkie działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- perforacja przewodu pokarmowego: silny ból brzucha, któremu towarzyszą lub nie inne objawy, takie jak gorączka, dreszcze, nudności lub wymioty.
- zaburzenia czynności przeszczepionego narządu.
- niewyraźne widzenie.

Ciężkie działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- mikroangiopatia zakrzepowa (uszkodzenie najmniejszych naczyń krwionośnych), w tym zespół hemolityczno-mocznicowy, stan z następującymi objawami: mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu (ostra niewydolność nerek), skrajne zmęczenie, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka) i niewyjaśnione siniaki lub nieprawidłowe krwawienie i objawy zakażenia.

Ciężkie działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- zakrzepowa plamica małopłytkowa: stan polegający na uszkodzeniu najmniejszych naczyń krwionośnych i charakteryzujący się wystąpieniem gorączki i podskórnych siniaków w postaci czerwonych, punktowych plamek z towarzyszącym lub niewyjaśnionym krańcowym zmęczeniem, dezorientacją, zażółceniem skóry lub oczu (żółtaczka), z objawami ostrej niewydolności nerek (mała ilość wydalanego moczu lub brak wydalania moczu), utratą wzroku i drgawkami.
- toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka: nadżerka lub tworzenie się pęcherzy na skórze lub błonach śluzowych; czerwona, obrzęknięta skóra może oddzielać się na rozległych powierzchniach ciała.
- ślepotą.

Ciężkie działania niepożądane występujące bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- zespół Stevensa-Johnsona: niewyjaśniony, rozległy ból skóry, obrzęk twarzy, ciężka choroba, w której występują pęcherze na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych, pokrzywka, obrzęk języka, rozprzestrzeniająca się czerwona lub fioletowa wysypka skórna, spękanie naskórka.
- *Torsades de pointes*: zmiana częstości akcji serca, której mogą towarzyszyć lub nie objawy takie jak ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), omdlenie, zawroty głowy lub nudności, kołatanie serca (uczucie bicia serca) oraz trudności w oddychaniu.

Ciężkie działania niepożądane – częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zakażenia oportunistyczne (bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pierwotniakowe): długotrwała biegunka, gorączka i ból gardła.
- łagodne i złośliwe zmiany nowotworowe w trakcie leczenia, występujące w wyniku immunosupresji, w tym nowotwory złośliwe skóry oraz rzadki typ raka, który może objawiać się

w postaci zmian skórnych, zwany mięsakiem Kaposiego. Do objawów należą zmiany skórne, takie jak nowe lub zmienione przebarwienia, plamki lub guzki.

- aplazja czysto czerwonokrwinkowa (bardzo znaczne zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), niedokrwistość hemolityczna (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych z powodu nieprawidłowego rozpadu, któremu towarzyszy zmęczenie) i gorączka neutropeniczna (zmniejszenie liczby białych krwinek zwalczających zakażenia, ze współistniejącą gorączką). Dokładnie nie wiadomo jak często występują te działania niepożądane. Można nie mieć żadnych objawów lub, w zależności od nasilenia choroby, można odczuwać zmęczenie, apatię, nienaturalną błądliwość skóry (błądliwość), duszność, zawroty głowy, ból głowy, ból w klatce piersiowej i zimno w dłoniach i stopach.
- agranulocytoza (znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek z towarzyszącym owrzodzeniem w jamie ustnej, gorączką i zakażeniem/zakażeniami). Można nie mieć żadnych objawów lub można odczuwać nagłe zwiększenie temperatury ciała, dreszcze i ból gardła.
- reakcje alergiczne i anafilaktyczne z następującymi objawami: nagła swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła (który może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu) i uczucie bliskiego omdlenia.
- zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES): ból głowy, stany splątania, zmiany nastroju, drgawki i niewyraźne widzenie. Mogą to być objawy zaburzenia znanego jako zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, który zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych takrolimusem.
- neuropatia nerwu wzrokowego (nieprawidłowości nerwu wzrokowego): problemy z widzeniem, takie jak niewyraźne widzenie, zmiany w widzeniu kolorów, trudności w dostrzeganiu szczegółów lub ograniczenie pola widzenia.

Po przyjęciu leku Modigraf mogą również wystąpić następujące działania niepożądane, które mogą być ciężkie:

Działania niepożądane występujące bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie stężenia cukru we krwi, cukrzyca, zwiększenie stężenia potasu we krwi
- bezsenność
- drżenie mięśniowe, ból głowy
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- biegunka, nudności
- zaburzenia czynności nerek.

Działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszenie liczby krwinek (płytek krwi, czerwonych krwinek lub białych krwinek), zwiększenie liczby białych krwinek, zmiana liczby czerwonych krwinek (widoczne w badaniach krwi)
- zmniejszenie stężenia magnezu, fosforu, potasu, wapnia lub sodu we krwi, zatrzymanie płynów w organizmie, zwiększenie stężenia kwasu moczowego lub tłuszczów we krwi, zmniejszenie apetytu, zwiększenie kwasowości krwi, inne zaburzenia elektrolitowe (widoczne w badaniach krwi)
- objawy lęku, stany splątania i dezorientacja, depresja, zmiany nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia umysłowe
- drgawki, zaburzenia świadomości, mrowienie i drętwienie (czasem bolesne) rąk i stóp, zawroty głowy, zaburzona zdolność pisania, zaburzenia układu nerwowego
- zwiększona wrażliwość na światło, schorzenia oczu
- dzwonienie w uszach
- zmniejszony przepływ krwi w naczyniach serca, przyspieszone bicie serca
- krwotok, częściowe lub całkowite zablokowanie naczyń krwionośnych, zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi
- skrócenie oddechu, zmiany w tkance płucnej, gromadzenie się płynu w opłucnej, zapalenie gardła, kaszel, objawy grypopodobne
- stany zapalne lub owrzodzenia powodujące ból brzucha lub biegunkę, krwawienie w żołądku, zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej, gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, wymioty,

- bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, wzdęcia i rozdęcia, luźne stolce, objawy żołądkowe
- zaburzenia przewodów żółciowych, zażółcenie skóry w wyniku schorzeń wątroby, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby
- swędzenie, wysypka, wypadanie włosów, trądzik, nadmierne pocenie
- ból stawów, kończyn, pleców i stóp, kurcze mięśni
- niewydolność nerek, zmniejszone wytwarzanie moczu, utrudnione lub bolesne oddawanie moczu
- ogólne osłabienie, gorączka, zatrzymanie płynu w organizmie, dolegliwości bólowe i dyskomfort, zwiększona aktywność enzymu fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała.

Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- zmiany parametrów krzepnięcia krwi i krwawienia, zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów krwinek (widoczne w badaniach krwi)
- odwodnienie
- zmniejszenie stężenia białek lub cukru we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi
- śpiączka, krwawienie do mózgu, udar, porażenie i niedowład, zaburzenia mózgowo, zaburzenia mowy i zaburzenia wysławiania, kłopoty z pamięcią
- zmętnienie soczewki oka
- osłabienie słuchu
- nieregularne bicie serca, zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, zaburzenia serca, powiększenie serca, silniejsze bicie serca, nieprawidłowy wynik badania EKG, nieprawidłowe tętno i częstość akcji serca
- powstawanie zakrzepów w żyłach kończyn, wstrząs
- trudności w oddychaniu, zaburzenia układu oddechowego, astma
- niedrożność jelita, zwiększona aktywność enzymu amylazy we krwi, powrót treści żołądkowej do przełyku, opóźnione opróżnianie żołądka
- zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne
- schorzenia stawów
- niezdolność do oddawania moczu, bolesne miesiączki i nieprawidłowe krwawienie miesiączkowe
- niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, zwiększona wrażliwość na ciepło i zimno, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie lub złe samopoczucie, zwiększenie aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała.

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- niewielkie, krwawe wybroczyny na skórze w wyniku tworzenia się zakrzepów
- zwiększone napięcie mięśni
- głuchota
- zbieranie się płynu wokół serca
- silna duszność
- torbiel trzustki
- utrudniony przepływ krwi przez wątrobę
- nadmierne owłosienie
- pragnienie, upadek, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości, owrzodzenia.

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- nużliwość mięśni
- nieprawidłowy scyntygram serca
- niewydolność wątroby
- bolesne oddawanie moczu z zawartością krwi
- zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży mogą wystąpić takie same działania niepożądane jak u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Modigraf

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po: {EXP.}. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania leku.

Po sporządzeniu zawiesiny należy natychmiast wypić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Modigraf

- Substancją czynną leku jest takrolimus.
Każda saszetka leku Modigraf 0,2 mg granulat zawiera 0,2 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
Każda saszetka leku Modigraf 1 mg granulat zawiera 1 mg takrolimusu (w postaci takrolimusu jednowodnego).
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, hypromeloza (E464) i kroscarmeloza sodowa (E468).

Jak wygląda lek Modigraf i co zawiera opakowanie

Modigraf granulat do sporządzania zawiesiny doustnej to białe granulat dostępny w saszetkach. Dostępne opakowanie zawiera 50 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

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

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących takrolimusu (postać o działaniu ogólnoustrojowym), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących występowania przypadków mięsaka Kaposiego, pochodzących z badań klinicznych, doniesień literaturowych oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym przypadków o bliskim związku czasowym i szeregu przypadków zakończonych zgonem oraz biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy takrolimusem podawanym ogólnoustrojowo a mięsakiem Kaposiego jest co najmniej rozsądną możliwością. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających takrolimus o działaniu ogólnoustrojowym.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących takrolimusu (postać o działaniu ogólnoustrojowym), CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną takrolimus (postać o działaniu ogólnoustrojowym) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.