

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Modigraf 0,2 mg granulát na perorálnu suspenziu
Modigraf 1 mg granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Modigraf 0,2 mg granulát na perorálnu suspenziu

Každé vrečko obsahuje 0,2 mg takrolimu (vo forme monohydrátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každé vrečko obsahuje 94,7 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Modigraf 1 mg granulát na perorálnu suspenziu

Každé vrečko obsahuje 1 mg takrolimu (vo forme monohydrátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každé vrečko obsahuje 473 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu
Biely granulát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia rejekcie transplantátu u dospelých a detí a dospievajúcich príjemcov štep pečene, obličky alebo srdca.

Liečba rejekcie štep rezistentného na liečbu inými imunosupresívnymi liekmi u dospelých, detských a dospievajúcich pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Predpísať tento liek a meniť už začatú imunosupresívnu liečbu majú iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a manažmentom pacientov po transplantácii. Modigraf je granulátová forma takrolimu, ktorá sa užíva dvakrát denne. Liečba liekom Modigraf si vyžaduje starostlivé sledovanie primerane kvalifikovaným a vybaveným personálom.

Dávkovanie

Odporúčané počiatočné dávky, uvedené nižšie, slúžia len ako návod. Počas počiatočnej pooperačnej fázy sa Modigraf zvyčajne podáva v kombinácii s inými imunosupresívnymi liekmi. Dávka sa môže meniť v závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu. Dávkovanie lieku Modigraf má byť v prvom rade založené na klinickom posúdení rejekcie a znášanlivosti u každého pacienta individuálne a podporené monitorovaním hladiny lieku v krvi (pozri nižšie „Terapeutické monitorovanie hladín liečiva“). Ak sú klinické príznaky rejekcie zjavné, má sa uvažovať o zmene imunosupresívneho režimu.

Odporúča sa dôkladné a časté sledovanie hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu počas prvých dvoch týždňov po transplantácii, aby sa zabezpečila adekvátne expozícia liečiva v období bezprostredne po transplantácii. Pretože takrolimus je liečivo s nízkym klírensom, úpravy

dávkovacieho režimu lieku Modigraf môžu trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne rovnovážny stav (pozri nižšie „Terapeutické monitorovanie hladín liečiva“ a časť 5.2).

Liek Modigraf sa nemá nahrádzať kapsulami s predĺženým uvoľňovaním (Advagraf), keďže sa nedajú vylúčiť klinicky relevantné rozdiely v biologickej dostupnosti medzi oboma liekovými formami. Náhodná, neúmyselná alebo nekontrolovaná zámena liekovej formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním za liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním spravidla nie je bezpečná. Môže viesť k rejekcii štepú alebo k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov, vrátane nedostačujúcej alebo nadmernej imunosupresie z dôvodu klinicky závažných rozdielov v systémovej expozícii takrolimu. Pacienti majú pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny v liekovej forme alebo v režime sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie (pozri časti 4.4 a 4.8). Po prechode na ktorúkoľvek alternatívnu formu sa musí vykonať terapeutické monitorovanie hladín liečiva a upraviť dávkovanie kvôli udržaniu rovnakej systémovej expozície takrolimu.

Profylaxia rejekcie obličkového transplantátu

Dospelí

Perorálna terapia liekom Modigraf sa má začať podaním dávky 0,20 - 0,30 mg/kg/deň, rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať do 24 hodín od ukončenia operácie. Ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku perorálne, liečba sa má začať intravenózne, v dávke 0,05 - 0,10 mg/kg/deň (Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát), formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Pediatrická populácia

Počiatková perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podanie, liečba takrolimom sa má začať intravenózne, v dávke 0,075 - 0,100 mg/kg/deň (Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát) formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Úprava dávky v období po transplantácii u dospelých a pediatrickej populácie

Počas postrtransplantačného obdobia sa dávky takrolimu zvyčajne znižujú. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na duálnu liečbu, ktorej základom je takrolimus.

Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Profylaxia rejekcie pečeneového transplantátu

Dospelí

Perorálna terapia liekom Modigraf sa má začať podaním dávky 0,10 – 0,20 mg/kg/deň, rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať približne 12 hodín od ukončenia operácie. Ak klinický stav pacienta neumožňuje podať dávku perorálne, liečba sa má začať intravenózne, v dávke 0,01 - 0,05 mg/kg/deň (Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát), formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Pediatrická populácia

Počiatková perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer). Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podanie, liečba takrolimom sa má začať intravenózne, v dávke 0,05 mg/kg/deň (Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát) formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Úprava dávky v období po transplantácii u dospelých a pediatrickej populácie

Počas postrtransplantačného obdobia sa dávky takrolimu zvyčajne znižia. V niektorých prípadoch je možné ukončiť súbežnú imunosupresívnu liečbu a prejsť na monoterapiu takrolimom.

Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Profylaxia rejekcie transplantátu srdca

Dospelí

Modigraf sa môže použiť s indukciou protilátkou (čo umožňuje oneskorený začiatok liečby takrolimom) alebo u klinicky stabilizovaných pacientov bez indukcie protilátkou.

Po indukcii protilátkou má perorálna liečba liekom Modigraf začať podaním dávky 0,075 mg/kg/deň rozdelenej do dvoch častí (napr. ráno a večer). Podávanie sa má začať do 5 dní od ukončenia operácie, ihneď ako je klinický stav pacienta stabilizovaný. Ak klinický stav pacienta neumožňuje perorálne podanie, liečba sa má začať intravenózne, v dávke 0,01 – 0,02 mg/kg/deň (Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát), formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie.

Bol publikovaný alternatívny postup, kde bol perorálny takrolimus podaný v priebehu 12 hodín po operácii. Tento prístup bol určený pre pacientov bez orgánovej dysfunkcie (napr. renálna dysfunkcia). V spomínanom prípade bola použitá počiatočná perorálna dávka takrolimu 2 až 4 mg na deň v kombinácii s mykofenolát mofetilom a kortikosteroidmi alebo sirolimom a kortikosteroidmi.

Pediatrická populácia

V pediatrickej transplantácii srdca sa takrolimus používa buď s indukciou alebo bez indukcie protilátkou.

Ak sa u pacientov bez indukcie protilátkou liečba takrolimom začína intravenózne, odporúčaná počiatočná dávka je 0,03 – 0,05 mg/kg/deň (Prograf 5 mg/ml infúzny koncentrát), podávaná formou kontinuálnej 24-hodinovej infúzie, s cieľom dosiahnuť koncentráciu takrolimu v plnej krvi 15 - 25 nanogramov/ml. Pacienti majú prejsť na perorálnu liečbu tak rýchlo, ako je to klinicky možné. Prvá perorálna dávka 0,30 mg/kg/deň sa má podať 8 až 12 hodín od ukončenia intravenózne liečby. Ak sa po indukcii protilátkou terapia liekom Modigraf začína perorálne, odporúčaná počiatočná dávka 0,10 – 0,30 mg/kg/deň sa podá rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

Úprava dávky v období po transplantácii u dospelých a pediatrickej populácie

Počas posttransplantačného obdobia sa dávky takrolimu zvyčajne znižujú. Posttransplantačné zlepšenie stavu pacienta môže zmeniť farmakokinetiku takrolimu a vyžadovať ďalšie úpravy dávkovania.

Zámena liekových foriem takrolimu Modigraf a Prograf

Pri jednorazovom podaní bola u zdravých jedincov systémová expozícia takrolimu (AUC) v prípade Modigrafu približne o 18% vyššia než u kapsúl Prografu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti dočasného prechodu z liečby Prografom alebo Advagrafom na granulát Modigraf u kriticky chorých pacientov.

U stabilizovaných príjemcov štepu, s udržiavacou liečbou granulátom Modigraf, ktorí vyžadujú prechod na kapsuly Prograf, sa má prejsť na celkovú dennú dávku v pomere 1:1 mg:mg. Ak nie je možné dosiahnuť rovnakú dávku, celková denná dávka lieku Prograf sa má zaokrúhliť smerom nahor k najbližšiemu možnému množstvu, pričom väčšia dávka sa podá ráno a menšia dávka večer.

Podobne, u pacientov užívajúcich kapsuly Prograf pri prechode na granulát Modigraf, má byť celková denná dávka lieku Modigraf rovnaká ako celková denná dávka lieku Prograf. Ak pri prechode nie je možné dosiahnuť rovnaké množstvo, celková denná dávka lieku Modigraf sa má zaokrúhliť smerom nadol k najbližšej možnej celkovej dennej dávke, ktorá sa dá dosiahnuť použitím vreciek 0,2 mg a 1 mg.

Celková denná dávka granulátu Modigraf sa má podať rozdelená do 2 rovnakých častí. Ak nie je možné dosiahnuť rovnaké dávky, väčšia dávka sa podá ráno a menšia dávka večer. Vrecká Modigraf sa nesmú použiť po čiastkach.

Príklad: Celková denná dávka kapsúl Prograf sa podáva v množstve 1 mg ráno a 0,5 mg večer. Celková denná dávka lieku Modigraf je potom 1,4 mg, rozdelená na 0,8 mg ráno a 0,6 mg večer.

Hladiny takrolimu na konci dávkovacieho intervalu sa majú zmerať pred prechodom na inú formu a počas jedného týždňa po ňom. Dávkovanie sa má upraviť, aby sa zabezpečilo zachovanie podobnej systémovej expozície.

Prechod z cyklosporínu na takrolimus

Opatrnosť je potrebná u pacientov prechádzajúcich z liečby založenej na cyklosporíne na liečbu založenú na takrolime (pozri časti 4.4 a 4.5). Kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu sa neodporúča. Liečba takrolimom sa má začať po zhodnotení koncentrácií cyklosporínu v krvi a klinického stavu pacienta. Podávanie sa má odložiť v prípade zvýšených hladín cyklosporínu v krvi. Liečba takrolimom sa obvykle začína 12 - 24 hodín po prerušení liečby cyklosporínom. Po zmene liečby sa má pokračovať v sledovaní hladín cyklosporínu v krvi, pretože môže dôjsť k ovplyvneniu klírensu cyklosporínu.

Liečba rejekcie štep

Na zvládnutie rejekčných epizód sa používajú zvýšené dávky takrolimu, doplnková liečba kortikosteroidmi a zavedenie krátkodobého podávania mono-/polyklonálnych protilátok. Ak sa zaznamenajú príznaky toxicity, v podobe závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8), môže byť potrebné dávku lieku Modigraf znížiť.

Liečba rejekcie štep po transplantácii obličiek alebo pečene – dospelí a pediatrické populácie

Pri prechode z iného imunosupresíva na Modigraf, ktorý sa užíva dvakrát denne, sa má liečba začať počiatočnou perorálnou dávkou odporúčanou pri primárnej imunosupresii.

Liečba rejekcie štep po transplantácii srdca – dospelí a pediatrická populácia

U dospelých pacientov má byť pri prechode na Modigraf podaná počiatočná perorálna dávka 0,15 mg/kg/deň rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

U *pediatrickej populácie* má byť pri prechode na takrolimus podaná počiatočná perorálna dávka 0,20 - 0,30 mg/kg/deň rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

Liečba rejekcie štep po transplantáciách iných štepov

Odporúčania na dávkovanie u pacientov s transplantovanými pľúcami, pankreasom a s transplantáciou čriev, sú založené na obmedzených údajoch z prospektívnych klinických skúšaní liekovej formy Prograf. Prograf bol použitý u pacientov s transplantovanými pľúcami v počiatočnej perorálnej dávke 0,10 - 0,15 mg/kg/deň, u pacientov s transplantovaným pankreasom v počiatočnej perorálnej dávke 0,2 mg/kg/deň a pri intestinálnej transplantácii v počiatočnej perorálnej dávke 0,3 mg/kg/deň.

Terapeutické monitorovanie hladín liečiva

Dávkovanie má byť primárne založené na klinickom hodnotení rejekcie a tolerancie u každého jednotlivého pacienta, za pomoci monitorovania koncentrácie takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu.

Na optimalizovanie dávkovania je dostupných niekoľko imunometód, pomocou ktorých je možno stanoviť koncentrácie takrolimu v plnej krvi. Porovnania koncentrácií v publikovanej literatúre s individuálnymi hodnotami v klinickej praxi sa majú vyhodnocovať opatrne a na základe znalosti použitých metód. V súčasnej klinickej praxi sa hladiny v plnej krvi monitorujú pomocou imunometód. Vzťah medzi koncentráciou takrolimu na konci dávkovacieho intervalu (C_{12}) a systémovou expozíciou (AUC_{0-12}) je u granulátu Modigraf a kapsúl Prograf podobný.

Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú počas posttransplantačného obdobia sledovať. Hladiny takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa majú stanoviť približne 12 hodín po užití granulátu Modigraf, teda tesne pred ďalšou dávkou. Odporúča sa časté monitorovanie hladín na konci dávkovacieho intervalu počas počiatočných 2 týždňov po transplantácii a pravidelné monitorovanie počas udržiavacej liečby. Hladina takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa má monitorovať najmenej dvakrát týždenne v období tesne po transplantácii a potom pravidelne počas udržiavacej liečby. Hladina takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu sa má dôkladne monitorovať, ak sa vyskytnú klinické príznaky toxicity alebo akútna rejekcia po zmene liečby z granulátu Modigraf na kapsuly Prograf, po úprave dávky, po zmenách v imunosupresívnom režime alebo pri súbežnej liečbe látkami, ktoré môžu meniť hladiny takrolimu v plnej krvi (pozri časť 4.5). Frekvencia monitorovania hladín liečiva v krvi má byť založená na klinických potrebách. Vzhľadom na to, že takrolimus je látka s nízkym klírensom, po úprave dávkovacieho režimu lieku Modigraf môže trvať niekoľko dní, kým sa dosiahne požadovaný rovnovážny stav (pozri časť 5.2).

Údaje z klinických štúdií naznačujú, že väčšinu pacientov je možné úspešne liečiť, ak sa koncentrácia takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu udržiava na hodnotách pod 20 nanogramov/ml. Pri interpretácii hladín v plnej krvi je potrebné vziať do úvahy celkový klinický stav pacienta. V klinickej praxi bývajú hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu v ranom posttransplantačnom období obvykle v rozsahu 5 – 20 nanogramov/ml u recipientov transplantátu pečene a 10 – 20 nanogramov/ml u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom. Počas následnej udržiavacej liečby bývajú koncentrácie v krvi v rozmedzí 5 – 15 nanogramov/ml u recipientov transplantátu pečene, obličiek a srdca.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky, aby sa hladiny liečiva v krvi na konci dávkovacieho intervalu udržali v odporúčanom cieľovom rozmedzí.

Porucha funkcie obličiek

Keďže farmakokinetika takrolimu nie je ovplyvnená funkciou obličiek (pozri časť 5.2), úprava dávkovania sa nevyžaduje. Takrolimus však má nefrotoxický potenciál, preto sa odporúča pozorné monitorovanie renálnej funkcie (vrátane koncentrácie kreatinínu v sére, výpočtu klírensu kreatinínu a sledovania množstva vytvoreného moču).

Rasa

Černosi v porovnaní s belochmi môžu vyžadovať vyššie dávky takrolimu na dosiahnutie rovnakých hladín na konci dávkovacieho intervalu.

Pohlavie

Nie je dôkaz o tom, že by pacienti mužského a ženského pohlavia vyžadovali rozdielne dávky na dosiahnutie rovnakých hladín na konci dávkovacieho intervalu.

Starší pacienti

Z doposiaľ získaných údajov nevyplýva, že dávkovanie u starších ľudí je potrebné upraviť.

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci zvyčajne vyžadujú dávky 1½ - 2 násobne vyššie ako sú dávky pre dospelých na dosiahnutie podobných hladín v krvi.

Spôsob podávania

Liečba takrolimom sa obvykle začína perorálnym podaním, ak je potrebné, počiatočná dávka takrolimu vo forme granulátu Modigraf sa po rozpustení vo vode môže podať nazogastrickou sondou.

Odporúča sa, aby podávaná perorálna denná dávka lieku Modigraf bola rozdelená na dve časti (napr. ráno a večer).

Granulát Modigraf sa má obvykle užívať nalačno alebo najmenej 1 hodinu pred, alebo 2 až 3 hodiny po jedle, aby sa dosiahla maximálna absorpcia (pozri časť 5.2).

Požadovaná dávka sa vypočíta z hmotnosti pacienta použijúc najmenší možný počet vreciek. Na prípravu suspenzie v pohári (maximálne do 50 ml, v závislosti od telesnej hmotnosti) sa má použiť 2 ml vody (izbovej teploty) na 1 mg takrolimu. Nemá sa používať materiál obsahujúci polyvinylchlorid (PVC) (pozri časť 6.2). Granulát vysypte do vody a zamiešajte. Neodporúča sa použiť akúkoľvek tekutinu alebo pomôcky na vyprázdnenie vrecka. Suspenzia sa môže podať pomocou injekčnej striekačky alebo ju môže pacient vypíť priamo. Potom sa pohár raz opláchnie rovnakým množstvom vody, ktorú pacient tiež vypije. Suspenzia sa má použiť ihneď po príprave.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na iné makrolidy.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti dočasného prechodu z liečby Prografom alebo Advagrafom na granulát Modigraf u kriticky chorých pacientov.

Modigraf nie je možné zameniť za Advagraf, pretože nie je možné vylúčiť klinicky významné rozdiely v biologickej dostupnosti. Vyskytli sa prípady chybnnej medikácie, vrátane náhodnej, neúmyselnej alebo nekontrolovanej zámene liekovej formy takrolimu s okamžitým uvoľňovaním za liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním. To viedlo k závažným nežiaducim účinkom, vrátane rejekcie štepu, alebo k iným vedľajším reakciám, ktoré mohli byť dôsledkom nedostačujúcej alebo nadmernej expozície takrolimu. Pacienti majú pokračovať v užívaní jednej formy takrolimu s príslušným denným dávkovacím režimom; zmeny v liekovej forme alebo v režime sa majú robiť len pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie (pozri časti 4.2 a 4.8).

Počas počiatočného posttransplantačného obdobia sa majú pravidelne sledovať nasledujúce parametre: krvný tlak, EKG, neurologické a zrakové funkcie, hladina krvného cukru nalačno, elektrolyty (hlavne draslík), funkčné testy pečene a obličiek, hematologické a koagulačné parametre, proteíny v plazme. Pokiaľ sa zistia klinicky závažné zmeny, majú sa zvážiť úpravy imunosupresívneho režimu.

Látky s potenciálom interakcie

Inhibítory alebo induktory CYP3A4 sa majú súbežne podávať s takrolimom po konzultácii so špecialistom v oblasti transplantológie z dôvodu možnej liekovej interakcie, ktorá môže spôsobiť závažné nežiaduce reakcie vrátane odmietnutia transplantovaného orgánu alebo toxicity (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie s inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže viesť k závažným nežiaducim reakciám vrátane nefrotoxicity, neurotoxicity a predĺženia QT intervalu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, kobicistát, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín, klaritromycín alebo josamycín) s takrolimom. Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkcia obličiek, EKG vrátane QT intervalu a klinický stav pacienta sa majú tiež pozorne sledovať. Úprava dávky musí byť založená na posúdení individuálnej situácie každého pacienta. Na začiatku liečby môže byť potrebné okamžité zníženie dávky (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania inhibítorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

Induktory CYP3A4

Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4 môže znížiť hladiny takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Odporúča sa vyhýbať súbežnému užívaniu takrolimu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín). Ak je to nevyhnutné, pravidelne sa majú sledovať hladiny takrolimu v krvi. Sledovanie sa má začať v prvých dňoch súbežného podávania pod dohľadom špecialistu na transplantológiu, aby bolo možné v prípade potreby upraviť dávku takrolimu s cieľom udržať podobnú expozíciu takrolimu. Funkčnosť štepu sa má tiež dôkladne sledovať (pozri časť 4.5).

Podobne môže ukončenie užívania induktorov CYP3A4 ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, čo môže viesť k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi, a preto sa vyžaduje dôkladné sledovanie a dohľad špecialistu v oblasti transplantológie.

P-glykoproteín

Pri súbežnom podávaní takrolimu s liekmi, ktoré inhibujú P-glykoproteín, je potrebné postupovať opatrne, pretože môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie takrolimu. Koncentráciu takrolimu v plnej krvi a klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky takrolimu (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky

Pri užívaní lieku Modigraf je potrebné sa vyhnúť použitiu rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo použitiu iných prípravkov pre riziko interakcií vedúcich buď k poklesu koncentrácie takrolimu v krvi a k zníženiu klinického účinku takrolimu, alebo k zvýšeniu koncentrácií takrolimu v krvi a riziku toxicity takrolimu (pozri časť 4.5).

Iné interakcie

Cyklosporín a takrolimus sa nemajú podávať súbežne a pri podávaní takrolimu pacientom, ktorí predtým užívali cyklosporín, sa má postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné eliminovať zvýšený príjem draslíka alebo draslík šetriacich diuretík (pozri časť 4.5).

Niektoré kombinácie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že majú neurotoxické účinky, môžu zvýšiť riziko týchto účinkov (pozri časť 4.5).

Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať.

Nefrotoxicita

Takrolimus môže spôsobiť poruchu funkcie obličiek u pacientov po transplantácii. Akútne poškodenie obličiek bez aktívneho zásahu môže prejsť do chronického poškodenia obličiek. Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať, pretože môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity sa môže zvýšiť v prípade súbežného podávania takrolimu s liekmi spájanými s nefrotoxicitou (pozri časť 4.5). Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, má sa dôkladne sledovať koncentrácia takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu a funkcia obličiek. V prípade výskytu nefrotoxicity sa má zvážiť zníženie dávky.

Gastrointestinálne poruchy

U pacientov liečených takrolimom bola hlásená gastrointestinálna perforácia. Vzhľadom na to, že gastrointestinálna perforácia je medicínsky závažná udalosť, ktorá môže viesť k život ohrozujúcemu alebo závažnému zdravotnému stavu, má sa zvážiť primeraná liečba bezprostredne po výskyte podozrivých prejavov alebo príznakov.

Keďže sa hladiny takrolimu v krvi môžu výrazne zmeniť počas hnačky, odporúča sa dodatočné sledovanie koncentrácií takrolimu počas príhod hnačky.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V zriedkavých prípadoch boli pozorované hypertrofia septa alebo celej komory, hodnotené ako kardiomyopatie. Väčšina týchto prípadov bola reverzibilná, pričom sa vyskytovali pri podstatne vyššej koncentrácii takrolimu v krvi na konci dávkovacieho intervalu, ako sú odporúčané maximálne hladiny. K ďalším faktorom, u ktorých sa pozorovalo zvýšené riziko týchto klinických stavov, patria už existujúce ochorenia srdca, používanie kortikosteroidov, hypertenzia, renálna a hepatálna dysfunkcia, infekcie, objemové preťaženie a edémy. Z tohto dôvodu majú byť vysoko rizikoví pacienti, najmä malé deti a pacienti liečení silnými imunosupresívami, sledovaní echokardiograficky alebo pomocou EKG, a to pred transplantáciou a po nej (napr. na začiatku každé 3 mesiace, neskôr po 9 – 12-mesiach). Pokiaľ by sa vyskytli abnormality, má sa zvážiť zníženie dávky lieku Modigraf alebo zmena liečby na iné imunosupresívum. Takrolimus môže predĺžiť QT interval a môže spôsobiť *Torsades de pointes*. Opatrnosť je potrebná u pacientov s faktormi, ktoré zvyšujú riziko predĺženia QT intervalu, vrátane pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou predĺženého QT intervalu,

kongestívnym srdcovým zlyhaním, bradyarytmiou a abnormalitami elektrolytov. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov s diagnózou alebo s podozrením na vrodené predĺženie QT intervalu alebo získané predĺženie QT intervalu alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, vyvolávajú abnormality elektrolytov alebo je o nich známe, že zvyšujú expozíciu takrolimu (pozri časť 4.5).

Lymfoproliferatívne poruchy a malígne nádory

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený výskyt vírusom Epsteina-Barrovej (EBV)-asociovaných lymfoproliferatívnych porúch a ďalších malignít vrátane rakoviny kože a Kaposiho sarkómu (pozri časť 4.8).

Kombinácia imunosupresív, akými sú antilymfocytové protilátky (napr. basiliximab, daklizumab), podávaná súbežne zvyšuje riziko EBV-asociovaných lymfoproliferatívnych porúch. U pacientov s negatívnym EBV-vírusovým kapsidovým antigénom (VCA) bolo zaznamenané zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch. Preto sa má u tejto skupiny pacientov stanoviť EBV-VCA v sére ešte pred začiatkom liečby liekom Modigraf. Počas liečby sa odporúča dôkladné monitorovanie s použitím EBV-PCR. Pozitívne EBV-PCR môže pretrvávať mesiace a ako také nie je indikátorom lymfoproliferatívnej poruchy alebo lymfómu.

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený Kaposiho sarkóm vrátane prípadov s agresívnymi formami ochorenia a fatálnymi následkami. V niektorých prípadoch sa po znížení intenzity imunosupresie pozorovala regresia Kaposiho sarkómu.

Tak ako pri iných imunosupresívach, pre potenciálne riziko vzniku malígnych zmien kože sa má obmedziť vystavovanie kože slnečnému a ultrafialovému žiareniu nosením ochranného oblečenia a používaním krému s vysokým ochranným faktorom.

Tak ako pri iných vysoko účinných imunosupresívach, nie je známe riziko sekundárnych karcinómov.

Infekcie vrátane oportúnnych infekcií

U pacientov liečených imunosupresívami vrátane lieku Modigraf, je zvýšené riziko infekcií vrátane oportúnnych infekcií (bakteriálnych, mykotických, vírusových a protozoálnych) napr. CMV infekcia, nefropatia súvisiaca s BK vírusom a progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) súvisiaca s JC vírusom. Pacienti sú tiež vystavení zvýšenému riziku vzniku infekcií vírusovej hepatitídy (napr. reaktivácia hepatitídy B a C a infekcia de novo, ako aj hepatitída E, ktorá môže prejsť do chronickej formy). Tieto infekcie často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným až fatálnym stavom vrátane reekcie štetu, ktoré majú lekári zvážiť pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou pečene alebo obličiek alebo neurologickými príznakmi. Prevencia a liečba má prebiehať v súlade s príslušnými klinickými usmerneniami.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

U pacientov liečených takrolimom bol hlásený vznik syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). Ak sa u pacientov, ktorí užívajú takrolimus, vyskytnú niektoré z príznakov PRES, ako je bolesť hlavy, zmenené mentálne funkcie, záchvaty alebo poruchy videnia, má sa vykonať zobrazovacie vyšetrenie mozgu (napr. MRI). V prípade, ak sa stanoví diagnóza PRES, odporúča sa adekvátna kontrola krvného tlaku a záchvatov a okamžité ukončenie liečby systémovým takrolimom. Väčšina pacientov sa po prijatí náležitých opatrení úplne uzdraví.

Poruchy oka

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené poruchy oka, niekedy progredujúce až do straty zraku. V niektorých prípadoch bolo hlásené odstránenie poruchy prechodom na alternatívnu imunosupresívnu liečbu. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili zmeny v zrakovej ostrosti, zmeny vo farebnom videní, rozmazané videnie alebo poruchy zorného poľa, a v takých prípadoch sa odporúča rýchle vyhodnotenie stavu s prípadným odporúčaním návštevy oftalmológa.

Trombotická mikroangiopatia (thrombotic microangiopathy, TMA) (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu (haemolytic uraemic syndrome, HUS) a trombotickej trombocytopenickej purpury (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP))

Diagnóza TMA vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) a hemolyticko-uremického syndrómu (HUS), ktoré niekedy vedú k zlyhaniu obličiek alebo k úmrtiu, sa má zvažovať u pacientov s hemolytickou anémiou, trombocytopéniou, únavou, kolísajúcimi neurologickými prejavmi, poruchou funkcie obličiek a horúčkou. Ak sa diagnostikuje TMA, je potrebná rýchla liečba a podľa uváženia ošetrojúceho lekára sa má zvažovať vysadenie takrolimu.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavcej kinázy rapamycínu (mammalian target of rapamycin, mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury).

Získaná čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených takrolimom boli hlásené prípady získanej čistej aplázie červených krviniek (PRCA). Všetci pacienti uvádzali rizikové faktory PRCA, ako sú infekcia spôsobená parvovírusom B19, chronické ochorenie alebo súbežná liečba spojená s PRCA.

Osobitné skupiny pacientov

Sú len obmedzené skúsenosti u pacientov nebelošskej populácie a u pacientov so zvýšeným imunologickým rizikom (napr. retransplantácia, dôkaz panelovo reaktívnych protilátok, PRA).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Keďže granulát Modigraf obsahuje laktózu, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolické interakcie

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje pečeňovým CYP3A4. Existuje aj dôkaz o gastrointestinálnom metabolizme pomocou CYP3A4 v črevnej stene. Súbežné užívanie liekov alebo rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus takrolimu, a tak znížiť alebo zvýšiť jeho hladiny v krvi. Podobne môže ukončenie užívania takýchto liekov alebo rastlinných prípravkov ovplyvniť rýchlosť metabolizmu takrolimu, a tým hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že zvýšenie hladiny takrolimu v krvi pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP3A4 je predovšetkým následok zvýšenia perorálnej biodostupnosti takrolimu inhibíciou gastrointestinálneho metabolizmu. Vplyv na hepatálny klírens je menej výrazný.

Pri súbežnom používaní akýchkoľvek látok, ktoré by mohli meniť metabolizmus CYP3A4, sa dôrazne odporúča pod dohľadom špecialistu v oblasti transplantológie dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi, funkčnosť štepu, rovnako ako aj predĺženie QT intervalu (na EKG), funkciu obličiek a ďalšie nežiaduce účinky vrátane neurotoxicity a nastaviť vhodnú dávku alebo prerušiť podávanie takrolimu, ak je to potrebné na udržanie podobnej expozície takrolimu (pozri časti 4.2 a 4.4). Podobne sa majú pacienti pozorne sledovať pri užívaní takrolimu súbežne s viacerými liečivami, ktoré ovplyvňujú CYP3A4, keďže účinky na expozíciu takrolimu môžu byť zosilnené alebo potlačené.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus, sú uvedené v tabuľke nižšie. Zoznam príkladov vzájomných liekových interakcií nie je konečný ani úplný, preto je nutné prečítať si popis ku každému lieku, ktorý sa podáva súbežne s takrolimom, s cieľom oboznámiť sa s informáciami súvisiacimi so spôsobom metabolizmu, interakciami, možnými rizikami a konkrétnymi krokmi, ktoré treba uskutočniť v súvislosti so súbežným podávaním.

Lieky, ktoré majú účinky na takrolimus

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Grapefruit alebo grapefruitový džús	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Vyhýbajte sa konzumácii grapefruitov alebo grapefruitového džúsu.
Cyklosporín	Môže zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť synergické/dodatočné nefrotoxické účinky.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu cyklosporínu a takrolimu [pozri časť 4.4].
Lieky so známymi nefrotoxickými alebo neurotoxickými účinkami: aminoglykozidy, inhibítory gyrázy, vankomycín, sulfametoxazol + trimetoprim, NSAIDs, ganciklovir, acyklovir, amfotericín B, ibuprofén, cidofovir, foskarnet	Môžu zvýšiť nefrotoxické alebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu takrolimu s liekmi so známymi nefrotoxickými účinkami. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, sledujte funkciu obličiek a ostatné vedľajšie účinky a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Silné inhibítory CYP3A4: antitykotiká (napr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. telitromycín, troleandomycín, klaritromycín, josamycín), inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir a kombinácia ombitasviru a paritapreviru s ritonavírom, pri užívaní s dasabuvirom alebo bez neho), nefazodón, zosilňovač farmakokinetiky kobicistát a inhibítory kinázy idelalisib, ceritinib. Boli pozorované aj silné interakcie s makrolidovým antibiotikom erytromycínom	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. nefrotoxicita, neurotoxicita, predĺženie QT intervalu), čo si vyžaduje dôkladné sledovanie [pozri časť 4.4]. Môžu sa vyskytnúť prípady rýchleho a prudkého zvýšenia hladín takrolimu už 1 – 3 dni po súbežnom podaní, aj napriek okamžitému zníženiu dávky takrolimu. Celková expozícia takrolimu sa môže zvýšiť viac ako 5-násobne. V prípade podávania v kombinácii s ritonavírom sa expozícia takrolimu môže zvýšiť viac ako 50-násobne. U takmer všetkých pacientov môže byť potrebné zníženie dávky takrolimu, môže byť nevyhnutné aj dočasné prerušenie podávania takrolimu. Účinok na koncentrácie takrolimu v krvi môže	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silného inhibítora CYP3A4, zvážte vynechanie dávky takrolimu v deň začatia užívania silného inhibítora CYP3A4. Takrolimus začnite znova podávať nasledujúci deň v zníženej dávke na základe koncentrácií takrolimu v krvi. Zmeny dávky a/alebo dávkovacej frekvencie takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má vyšetriť na začiatku liečby, sledovať pravidelne počas liečby (už v prvých dňoch liečby) a znovu vyšetriť po skončení podávania inhibítora CYP3A4. Po skončení podávania sa má správna dávka a dávkovacia frekvencia takrolimu riadiť koncentraciami takrolimu

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	pretrvávajúť niekoľko dní po skončení súbežného podávania.	v krvi. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Mierne alebo slabé inhibítory CYP3A4: antymykotiká (napr. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidové antibiotiká (napr. azitromycín), blokátory kalciového kanála (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem, verapamil), amiodarón, danazol, etinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotiká elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir, CMV antivirotiká (letermovir) a inhibítory tyrozínkinázy (nilotinib, krizotinib, imatinib) a (čínske) rastlinné prípravky obsahujúce extrakty <i>Schisandra sphenanthera</i>	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4]. Môže sa vyskytnúť rýchle zvýšenie hladín takrolimu.	Pravidelne sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu, začnite už niekoľko dní od začiatku súbežného podávania. V prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
<i>In vitro</i> sa nasledujúce liečivá ukázali ako potenciálne inhibítory metabolizmu takrolimu: bromkriptín, kortizón, dapsón, ergotamín, gestodén, lidokaín, mefenytoín, midazolam, nilvadipín, noretisterón, chinidín, tamoxifén	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu) [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicín, fenytoín, karbamazepín, apalutamid, enzalutamid, mitotán alebo ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4]. Maximálny účinok na koncentrácie takrolimu v krvi je možné dosiahnuť za 1 – 2 týždne po súbežnom podávaní. Účinok môže pretrvávajúť 1 – 2 týždne po dokončení liečby.	Odporúča sa vyhnúť súbežnému užívaniu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu, u pacientov môže byť potrebné zvýšenie dávky takrolimu. Zmeny dávky takrolimu sa majú prispôbovať individuálne a upravovať podľa potreby na základe koncentrácie takrolimu na konci dávkovacieho intervalu, ktorá sa má stanoviť na začiatku, sledovať pravidelne počas súbežného podávania (už v prvých dňoch) a znovu stanoviť po dokončení súbežného užívania induktora CYP3A4. Po skončení užívania induktora CYP3A4 sa môže vyžadovať postupné zvýšenie

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
		dávky takrolimu. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Mierne induktory CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutín, efavirenz, etravirín, nevirapín; slabé induktory CYP3A4: flukloxacilín	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kaspofungín	Môže znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Mechanizmus interakcie nebol potvrdený.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Pri súbežnom podávaní takrolimu s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie takrolimu v krvi. Môže to byť spôsobené inhibíciou črevného P-glykoproteínu, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti takrolimu.	Takrolimus a kanabidiol sa majú súbežne podávať s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo monitorovať vedľajšie účinky. Monitorujte minimálne koncentrácie takrolimu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časti 4.2 a 4.4].
Lieky, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny, napr.: neselektívne nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), perorálne podávané antikoagulanty alebo perorálne podávané antidiabetiká	Takrolimus sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Je nutné zvážiť možné interakcie s inými liečivami, o ktorých je známe, že majú vysokú afinitu na plazmatické proteíny.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu [pozri časť 4.2].
Prokinetiká: metoklopramid, cimetidín a hydroxid horečnato-hlinitý	Môžu zvýšiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko závažných nežiaducich reakcií (napr. neurotoxicita, predĺženie QT intervalu).	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby znížte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu obličiek, predĺženie QT intervalu (na EKG) a ostatné vedľajšie účinky.
Udržiavacie dávky kortikosteroidov	Môžu znížiť hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu [pozri časť 4.4].	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby zvýšte dávku takrolimu [pozri časť 4.2]. Dôkladne sledujte funkciu štetu.

Trieda alebo názov lieku/liečiva	Účinok na vzájomné liekové interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Vysoká dávka prednizolónu alebo metylprednizolónu	Môže mať vplyv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšenie alebo zníženie) pri podávaní na liečbu akútneho odmietnutia transplantovaného orgánu.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu.
Liečba priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA)	Môže mať vplyv na farmakokinetiku takrolimu vo forme zmien funkcie pečene počas liečby DAA, ktorá súvisí s klírensom vírusu hepatitídy. Môže sa vyskytnúť zníženie hladín takrolimu v krvi. Potenciál inhibície CYP3A4 niektorých DAA však môže potláčať tento účinok alebo viesť k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi.	Sledujte hladiny takrolimu v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu a v prípade potreby upravte dávku takrolimu, aby sa zaistila nepretržitá účinnosť a bezpečnosť.

Súbežné podávanie takrolimu s inhibítorom cieľovej cicavčej kinázy rapamycínu (mTOR) (napr. sirolimus, everolimus) môže zvýšiť riziko trombotickej mikroangiopatie (vrátane hemolyticko-uremického syndrómu a trombotickej trombocytopenickej purpury) (pozri časť 4.4).

Keďže liečba takrolimom môže byť spojená s hyperkaliémiou alebo môže zvýšiť už existujúcu hyperkaliémiu, je potrebné sa vyhnúť vysokému príjmu draslíka alebo podaniu draslík šetriacich diuretík (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón) (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní takrolimu s inými látkami, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), je potrebná opatrnosť, keďže je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, ako je amilorid. Odporúča sa dôkladné sledovanie sérového draslíka.

Účinok takrolimu na metabolizmus iných liekov

Takrolimus je známy ako inhibítor CYP3A4, a preto súbežné užívanie takrolimu s liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus týchto liekov. Počas cyklosporínu sa predlžuje, ak je súbežne podávaný takrolimus. Navyše sa môžu objaviť synergické/aditívne nefrotoxické účinky. Z týchto dôvodov sa neodporúča kombinované podávanie cyklosporínu a takrolimu a má sa postupovať obozretné pri podávaní takrolimu pacientom, ktorým bol predtým podávaný cyklosporín (pozri časti 4.2 a 4.4).

Ukázalo sa, že takrolimus zvyšuje hladinu fenytoínu v krvi.

Vzhľadom na to, že takrolimus môže znížiť klírens kontraceptív na báze steroidov, čím dochádza k zvýšenej expozícii hormónom, zvláštna pozornosť sa má venovať rozhodovaniu o metódach antikoncepcie.

K dispozícii sú len obmedzené vedomosti o interakciách medzi takrolimom a statínmi. Klinické údaje naznačujú, že farmakokinetika statínov sa pri súbežnom podaní s takrolimom väčšinou nemení.

Údaje získané na zvieratách ukázali, že takrolimus má potenciál znížiť klírens a zvýšiť počas pentobarbitalu a fenazónu.

Kyselina mykofenolová

S opatrnosťou treba postupovať pri zmene kombinovanej liečby z cyklosporínu, ktorý narúša enterohepatálnu recirkuláciu kyseliny mykofenolovej, na takrolimus, ktorý takýto účinok nemá, nakoľko to môže viesť k zmenám v expozícii kyseliny mykofenolovej. Lieky, ktoré narúšajú enterohepatálny obeh kyseliny mykofenolovej môžu znižovať jej plazmatickú hladinu a jej účinnosť. Pri prechode z cyklosporínu na takrolimus alebo naopak, môže byť vhodné terapeutické monitorovanie kyseliny mykofenolovej.

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie a očkovanie počas liečby takrolimom môže byť menej účinné. Živé atenuované vakcíny sa nemajú používať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje od žien ukazujú, že takrolimus prechádza cez placentu. Existuje riziko vzniku hyperkaliémie u novorodencov (napr. výskyt u novorodencov je 7,2 %, t. j. 8 zo 111), ktorá má tendenciu spontánne sa normalizovať. Liečbu takrolimom možno zvážiť u tehotných žien, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatíva, a ak očakávaný prínos vyváža potenciálne riziko pre plod. V prípade expozície *in utero* sa odporúča sledovanie novorodenca pre prípad potenciálnych nežiaducich udalostí takrolimu (obzvlášť účinky na obličky).

Výsledky z neintervenečnej postregistračnej štúdie bezpečnosti [EUPAS37025]

Postregistračná štúdia bezpečnosti analyzovala 2 905 gravidít z medzinárodného registra tehotenstiev u transplantovaných pacientok (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI) a hodnotila výsledky u žien liečených takrolimom (383 hlásených prospektívne vrátane 247 pacientok s transplantáciou obličiek a 136 pacientok s transplantáciou pečene) a žien liečených inými imunosupresívami. Na základe obmedzených údajov (289 prospektívne hlásených gravidít s expozíciou takrolimu v 1. trimestri) výsledky štúdie nenaznačujú zvýšené riziko závažných malformácií. U žien liečených takrolimom bola pozorovaná vyššia prevalencia spontánneho potratu v porovnaní s alternatívnymi imunosupresívami. U pacientok s transplantáciou obličiek bola tiež vyššia prevalencia preeklampsie u žien liečených takrolimom. Celkovo však nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záveru o riziku týchto výsledkov. U pacientok s transplantáciou obličiek a pečene vystavených takrolimu bolo 45 % až 55 % zo živonarodených detí predčasne narodených, pričom 75 % až 85 % malo normálnu pôrodnú hmotnosť vzhľadom na ich gestačný vek. Podobné výsledky boli pozorované pri iných imunosupresívach, hoci na vyvodenie záverov boli obmedzené dôkazy.

U potkanov a králikov spôsobil takrolimus embryofetálnu toxicitu pri dávkach, ktoré boli toxické aj pre matku (pozri časť 5.3). Takrolimus mal vplyv na plodnosť samcov potkana (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Údaje získané na ľuďoch dokazujú, že takrolimus prechádza do materského mlieka. Keďže sa nedá vylúčiť škodlivý vplyv na novorodenca, ženy nemajú dojčiť, pokiaľ užívajú takrolimus.

Fertilita

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a zníženej pohyblivosti spermíí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Takrolimus môže spôsobiť poruchy videnia a neurologické poruchy. Uvedený vplyv môže byť zosilnený, ak sa takrolimus užíva v spojení s alkoholom.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch takrolimu (Modigraf) na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Profil nežiaducich reakcií spojených s imunosupresívnymi liečivami je často ťažké stanoviť z dôvodu prítomnosti základného ochorenia a súbežného užívania viacerých liekov.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u > 10 % pacientov) sú tremor, poškodenie obličiek, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkaliémia, infekcie, hypertenzia a insomnia.

Zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Ako je známe aj u iných imunosupresívnych liečiv, pacienti, ktorým je podávaný takrolimus, sú často vystavení zvýšenému riziku infekcií (vírusových, bakteriálnych, mykotických, protozoálnych). Priebeh už existujúcich infekcií sa môže zhoršiť. Môžu sa vyskytnúť generalizované i lokálne infekcie. Prípady CMV infekcie, nefropatie spojenej s BK vírusom, rovnako ako prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) spojenej s JC vírusom, boli hlásené u pacientov liečených imunosupresívami, vrátane lieku Modigraf.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)

U pacientov, ktorým je podávaná imunosupresívna liečba, je zvýšené riziko vzniku malignít. Vo vzťahu k liečbe takrolimom boli hlásené benígne ako aj malígne novotvary, vrátane EBV-asociovaných lymfoproliferatívnych porúch, malignít kože a Kaposiho sarkómu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

časté:	anémia, trombocytopénia, leukopénia, abnormálne výsledky testov červených krviniek, leukocytóza
menej časté:	koagulopatia, pancytopénia, neutropénia, abnormálne výsledky analýzy koagulácie a krvácania, trombotická mikroangiopatia
zriedkavé:	trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinémia
neznáme :	získaná čistá aplázia červených krviniek, agranulocytóza, hemolytická anémia, febrilná neutropénia

Poruchy imunitného systému

U pacientov, ktorým bol podávaný takrolimus, boli pozorované alergické a anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému

zriedkavé:	hirsutizmus
------------	-------------

Poruchy metabolizmu a výživy

veľmi časté:	diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkaliémia
časté:	metabolická acidóza, iné abnormality elektrolytov, hyponatriémia, objemové preťaženie, hyperurikémia, hypomagnezémia, hypokaliémia, hypokalciémia, znížená chuť do jedla, hypercholesterolémia, hyperlipidémia, hypertriacylglycerolémia, hypofosfatémia
menej časté:	dehydratácia, hypoglykémia, hypoproteinémia, hyperfosfatémia

Psychické poruchy

veľmi časté:	nespavosť
časté:	zmätenosť a dezorientácia, depresia, prejavy úzkosti, halucinácie, duševné poruchy, depresívna nálada, poruchy a výkyvy nálady, nočné mory
menej časté:	psychotické poruchy

Poruchy nervového systému

veľmi časté:	bolesti hlavy, triaška
časté:	poruchy nervového systému, záchvaty, poruchy vedomia, periférna neuropatia, závraty, parestézia a dyzestézia, porucha písania
menej časté:	encefalopatia, hemorágia centrálného nervového systému a cerebrovaskulárne príhody, kóma, abnormality v používaní reči a jazyka, paralýza a paréza, amnézia
zriedkavé:	hypertónia
veľmi zriedkavé:	myasténia
neznáme:	syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES)

Poruchy oka

časté:	poruchy oka, rozmazané videnie, fotofóbia
menej časté:	katarakta

zriedkavé: slepota
neznáme: neuropatia zrakového nervu

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinnitus
menej časté: hypoakúzia
zriedkavé: neurosenzorická hluchota
veľmi zriedkavé: zhoršenie sluchu

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

časté: ischemické postihnutie koronárnych artérií, tachykardia
menej časté: zlyhanie srdca, komorová arytmia a zástava srdca, supraventrikulárna arytmia, kardiomyopatie, hypertrofia komory, palpitácie
zriedkavé: perikardiálna efúzia
veľmi zriedkavé: *Torsades de pointes*

Poruchy ciev

veľmi časté: hypertenzia
časté: tromboembolické a ischemické príhody, hypotenzné cievne poruchy, krvácanie, periférne cievne poruchy
menej časté: hlboká žilová trombóza končatín, šok, infarkt myokardu

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

časté: postihnutie pľúcneho parenchýmu, dyspnoe, pleurálna efúzia, kašeľ, faryngitída, kongescia nosa a zápaly nosa
menej časté: respiračné zlyhanie, poruchy dýchacej sústavy, astma
zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi časté: hnačka, nauzea
časté: gastrointestinálne prejavy a príznaky, vracanie, bolesti gastrointestinálneho traktu a brušnej dutiny, zápaly gastrointestinálneho traktu, gastrointestinálne krvácanie, perforácie a ulcerácie gastrointestinálneho traktu, ascites, stomatitída a ulcerácia, zápcha, dyspeptické príznaky a prejavy, flatulencia, plynatosť a distenzia, riedka stolica
menej časté: akútna a chronická pankreatitída, peritonitída, paralytický ileus, gastroezofagálny reflux, zhoršené vyprázdňovanie žalúdka
zriedkavé: pankreatické pseudocysty, subileus

Poruchy pečene a žlčových ciest

časté: poruchy žlčovéhoodu, poškodenie pečeňových buniek a hepatitída, cholestáza a žltáčka
zriedkavé: veno-okluzívne ochorenie pečene, trombóza artérie pečene
veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

časté: vyrážka, pruritus, alopecia, akné, zvýšené potenie
menej časté: dermatitída, fotosenzitivita
zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)
veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

časté: artralgia, bolesti chrbta, svalové spazmy, bolesti v končatinách
menej časté: poruchy kĺbov
zriedkavé: znížená pohyblivosť

Poruchy obličiek a močových ciest

veľmi časté:	poškodenie funkcie obličiek
časté:	zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, toxická nefropatia, tubulárna nekróza obličiek, abnormality moču, oligúria, príznaky ochorenia močového mechúra a močovodu
menej časté:	hemolyticko-uremický syndróm, anúria
veľmi zriedkavé:	nefropatia, hemoragická cystitída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

menej časté:	bolestivá menštruácia a uterinné krvácanie
--------------	--

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté:	horúčkovité stavy, bolesť a dyskomfort, astenické stavy, edém, narušené vnímanie telesnej teploty
menej časté:	ochorenia podobné chrípke, pocit nervozity, neobvyklé pocity, zlyhanie mnohých orgánov, pocit tlaku na hrudi, teplotná neznášanlivosť
zriedkavé:	pády, vredy, zvieranie hrudníka, znížená pohyblivosť, smäd
veľmi zriedkavé:	zvýšenie objemu tukového tkaniva

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

veľmi časté:	abnormálne výsledky testov pečenej funkcie
časté:	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, nárast hmotnosti
menej časté:	zvýšená amyláza v krvi, abnormálne výsledky vyšetrenia EKG, abnormálne výsledky vyšetrenia srdcového rytmu a tepu, zníženie hmotnosti, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi
veľmi zriedkavé:	abnormálny echokardiogram, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

časté:	primárna dysfunkcia transplantačného štepu
--------	--

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť v končatinách bola popísaná v mnohých publikovaných kazuistikách ako súčasť syndrómu bolesti vyvolanej inhibítorom kalcineurínu (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome, CIPS). Typicky sa predstavuje ako bilaterálna a symetrická, silná a vzostupná bolesť v dolných končatinách a môže súvisieť s hladinami takrolimu vyššími ako sú terapeutické hladiny. Tento syndróm môže reagovať na zníženie dávky takrolimu. V niektorých prípadoch bolo potrebné prejsť na alternatívnu imunosupresiu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Popísaných je niekoľko prípadov náhodného predávkovania takrolimom s príznakmi ako tras, bolesť hlavy, nauzea a vracanie, infekcie, žihľavka, letargia a zvýšené hladiny močoviny v krvi, kreatinínu v sére a alanínaminotransferázy.

Špecifické antidotum proti takrolimu nie je dostupné. Pokiaľ by došlo k predávkovaniu, vykonajú sa všeobecné podporné opatrenia a symptomatická liečba.

Na základe vysokej molekulárnej hmotnosti, ťažkej rozpustnosti vo vode a rozsiahlej väzby na proteíny plazmy a erytrocyty sa dá očakávať, že takrolimus nebude dialyzovateľný. U jednotlivých pacientov s veľmi vysokou plazmatickou hladinou je na zníženie toxických koncentrácií účinná hemofiltrácia alebo diafiltrácia. V prípadoch perorálnej intoxikácie môže byť prospešný výplach žalúdka a/alebo použitie adsorbentov (ako je aktívne uhlie), ak sa použijú krátko po užití.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: : imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD02

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Na molekulovej úrovni sprostredkuje účinok takrolimu väzba na cytozolový proteín (FKBP12), ktorý je zodpovedný za vnútrobunkovú akumuláciu zlúčeniny. Komplex FKBP12-takrolimus sa špecificky a kompetitívne viaže na kalcineurín a inhibuje ho, čo vedie k inhibícii od vápnika závislých transdukčných signálnych dráh T-buniek, čím sa zabráni transkripcii určitej skupiny génov pre lymfokíny.

Takrolimus je vysoko účinné imunosupresívum, jeho aktivita bola dokázaná *in vitro* aj *in vivo* experimentmi.

Takrolimus inhibuje predovšetkým tvorbu cytotoxických lymfocytov, ktoré sú hlavne zodpovedné za rejekciu štep. Takrolimus potláča aktiváciu T-buniek a proliferáciu B-buniek závislú od T-pomocných buniek, ako aj tvorbu lymfokínov (ako sú interleukíny-2, -3 a γ -interferón) a expresiu receptora pre interleukín-2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť takrolimu podávaného dvakrát denne u primárnych transplantácií iných orgánov

V prospektívnych štúdiách bol perorálne podaný takrolimus (vo forme kapsúl lieku Prograf) skúmaný ako primárne imunosupresívum približne u 175 pacientov po transplantácii pľúc, u 475 pacientov po transplantácii pankreasu a u 630 pacientov po intestinálnej transplantácii. Celkovo bol bezpečnostný profil perorálne podaného takrolimu v týchto publikovaných štúdiách podobný tomu, aký zaznamenali vo veľkých štúdiách, kde sa takrolimus použil v primárnej liečbe po transplantácii pečene, obličiek a srdca. Výsledky účinnosti najväčších štúdií v každej indikácii sú zhrnuté nižšie.

Transplantácia pľúc

Predbežná analýza nedávnej multicentrickej štúdie sa zaoberala 110 pacientmi, ktorí boli randomizovaní 1:1 buď na takrolimus, alebo cyklosporín. Terapia takrolimom sa začala formou kontinuálnej intravenózne infúzie v dávke 0,01 až 0,03 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,05 až 0,3 mg/kg/deň. V prvom roku po transplantácii sa zaznamenal nižší výskyt akútnych rejekčných epizód u pacientov liečených takrolimom voči pacientom liečeným cyklosporínom (11,5 % verzus 22,6 %) a nižší výskyt chronickej rejekcie, syndrómu bronchiolitis obliterans (2,86 % verzus 8,57 %). Miera prežitia po jednom roku bola 80,8 % v skupine s takrolimom a 83 % v skupine s cyklosporínom.

V inej randomizovanej štúdii bolo 66 pacientov liečených takrolimom voči 67 pacientom liečeným cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať formou kontinuálnej intravenózne infúzie v dávke 0,025 mg/kg/deň a perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,15 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na hladinu na konci dávkovacieho intervalu 10 až 20 nanogramov/ml. Po jednom roku preživalo 83 % pacientov v skupine s takrolimom a 71 % pacientov v skupine s cyklosporínom, po dvoch rokoch bol pomer 76 % voči 66%. Akútnych rejekčných epizód na 100 pacientodní bolo numericky menej v skupine s takrolimom (0,85 epizód) ako v skupine s cyklosporínom (1,09 epizód). Obliteratívna bronchiolitída sa vyvinula u 21,7 % pacientov skupiny s takrolimom v porovnaní s 38,0 % pacientov skupiny s cyklosporínom ($p = 0,025$). Signifikantne väčší počet pacientov liečených cyklosporínom ($n = 13$) vyžadoval prechod na takrolimus v porovnaní s počtom pacientov liečených takrolimom, ktorí prešli na cyklosporín ($n = 2$) ($p = 0,02$).

V ďalšej štúdii bolo v 2 centrách randomizovaných 26 pacientov do skupiny s takrolimom voči 24 pacientom v skupine s cyklosporínom. Takrolimus sa začal podávať vo forme kontinuálnej intravenózne infúzie v dávke 0,05 mg/kg/deň, perorálne sa takrolimus podával v dávke 0,1 až 0,3 mg/kg/deň s následným nastavením na cieľovú hladinu na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 12 až 15 nanogramov/ml. Po jednom roku preživalo 73,1 % pacientov v skupine s takrolimom voči 79,2 % v skupine s cyklosporínom. V skupine s takrolimom bolo bez akútnej

rejekcie po 6 mesiacoch (57,7 % verzus 45,8 %) a po jednom roku po transplantácii pľúc (50 % verzus 33,3 %) viacej pacientov.

Tieto 3 štúdie preukázali podobnú mieru prežívania. Výskyt akútnej rejekcie bol numericky nižší u takrolimu vo všetkých 3 štúdiách a v jednej z nich zaznamenali v súvislosti s takrolimom signifikantne nižší výskyt syndrómu bronchiolitis obliterans.

Transplantácia pankreasu

Na multicentrickej štúdií sa zúčastnilo 205 pacientov so simultánnou transplantáciou pankreasu a obličky, randomizovaných na takrolimus ($n = 103$) alebo na cyklosporín ($n = 102$). Počiatočná perorálna dávka podľa protokolu bola 0,2 mg/kg/deň s následným nastavením dávky na hladinu na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 8 až 15 nanogramov/ml od piateho dňa a 5 až 10 nanogramov/ml po šiestom mesiaci. Miera prežitia pankreasu bola signifikantne vyššia u takrolimu: 91,3 % verzus 74,5 % u cyklosporínu ($p < 0,0005$), zatiaľ čo miera prežitia obličkového štetu bola v oboch skupinách podobná. Celkovo bola liečba zmenená z cyklosporínu na takrolimus u 34 pacientov, zatiaľ čo alternatívnu liečbu si vyžadovalo len 6 pacientov užívajúcich takrolimus.

Transplantácia čriev

Publikované klinické údaje z jedného centra týkajúce sa používania perorálne podávaného takrolimu na primárnu liečbu po transplantácii čriev ukázali, že zo 155 pacientov (65 črevá samotné, 75 pečeň a črevá a 25 multiviscerálne), ktorí boli liečení takrolimom a prednizónom, prežilo 75 % po 1 roku, 54 % po 5 rokoch a 42 % po 10 rokoch. V prvých rokoch po transplantácii bola počiatočná perorálna dávka takrolimu 0,3 mg/kg/deň. Výsledky sa kontinuálne zlepšovali s narastajúcimi skúsenosťami počas obdobia 11 rokov. Predpokladá sa, že rôzne inovácie, napr. techniky na skorú detekciu vírusu Epstein-Barr (EBV) a CMV infekcií, posilnenie kostnej drene, doplnkové používanie daklizumabu (antagonista interleukínu-2), nižšie počiatočné dávky takrolimu s hladinami liečiva na konci dávkovacieho intervalu v rozmedzí 10 až 15 nanogramov/ml a najnovšie aj ožarovanie štetu, prispieva v priebehu času k zlepšeniu výsledkov v tejto indikácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

U ľudí sa preukázala schopnosť absorbovať takrolimus cez gastrointestinálny trakt. Voľný takrolimus sa zvyčajne rýchlo absorbuje.

Modigraf granulát je lieková forma s okamžitým uvoľňovaním takrolimu, ktorá sa podáva dvakrát denne. Po perorálnom podaní granulátu Modigraf sa maximálna koncentrácia takrolimu v krvi (C_{max}) dosiahne v priemere približne za 2 až 2,5 hodiny.

Absorpcia takrolimu je rôzna. Výsledky štúdie biodostupnosti jednej dávky u dospelých zdravých dobrovoľníkov ukazujú, že granulát Modigraf má približne o 20 % vyššiu biologickú dostupnosť ako Prograf kapsuly. Priemerná biologická dostupnosť takrolimu (skúmané vo forme lieku Prograf kapsuly) podávaného perorálne je v rozpätí 20 – 25 % (individuálny rozsah u dospelého pacienta 6 % - 43 %, u detí a dospievajúcich s transplantovanou obličkou 3 - 77 %). Biologická dostupnosť takrolimu sa po perorálnom podaní znížila, ak bol užitý po jedle.

Vylučovanie žlče neovplyvňuje absorpciu takrolimu, a preto sa liečba granulátom Modigraf môže začať perorálne.

U niektorých pacientov sa vyskytla kontinuálna absorpcia počas predĺženého obdobia vytvárajúca relatívne plochý absorpčný profil.

Rýchlosť absorpcie a množstvo absorbovaného takrolimu sú najväčšie nalačno. Prítomnosť potravy znižuje mieru aj rozsah absorpcie takrolimu, účinok je najvýraznejší po požití jedla s vysokým obsahom tukov. Účinok jedla s vysokým obsahom uhlíhydrátov je menej efektívny.

U stabilizovaných pacientov s transplantátom pečene bola biologická dostupnosť takrolimu znížená, keď sa podával po jedle so stredným obsahom tuku (34 % kalórii). Zníženie AUC (27 %) a C_{max} (50 %) a zvýšenie t_{max} (173 %) v plnej krvi bolo evidentné.

Podľa výsledkov zo štúdie na stabilizovaných pacientoch s transplantátom pečene, ktorým bol podaný takrolimus okamžite po skončení štandardných kontinentálnych raňajok, bol účinok na biologickú dostupnosť po perorálnom menší. Zníženie AUC (2 až 12 %) a C_{max} (15 až 38 %) a zvýšenie t_{max} (38 % až 80 %) bolo v plnej krvi evidentné.

U lieku Modigraf je výrazná korelácia medzi AUC a hladinami v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu v rovnovážnom stave. Monitorovanie hladín v plnej krvi na konci dávkovacieho intervalu preto poskytuje dobrý odhad systémovej expozície.

Distribúcia

U ľudí sa distribúcia takrolimu po intravenózne infúzii môže hodnotiť ako dvojfázová. V systémovej cirkulácii sa takrolimus silne viaže na erytrocyty v distribučnom pomere plná krv/plazmatická koncentrácia približne 20:1. V plazme sa takrolimus značne viaže (> 98,8 %) na plazmatické proteíny, hlavne na sérový albumín a α -1-kyslý glykoproteín.

Takrolimus sa vo veľkej miere distribuuje v tele. Rovnovážny distribučný objem založený na plazmatických koncentráciách je približne 1 300 l (zdraví jedinci). Zodpovedajúce údaje založené na plnej krvi sú v priemere 47,6 l.

Biotransformácia

Takrolimus sa metabolizuje najmä v pečeni, hlavne cytochrómom P450-3A4 (CYP3A4) a cytochrómom P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus sa taktiež značne metabolizuje v stene čreva. Je identifikovaných viacero metabolitov. Len u jedného z nich sa preukázala *in vitro* imunosupresívna aktivita podobná takrolimu. Ďalšie metabolity majú len slabú alebo žiadnu imunosupresívnu aktivitu. Len jeden z inaktívnych metabolitov je prítomný v nízkej koncentrácii v systémovej cirkulácii. Preto sa metabolity nepodieľajú na farmakologickej aktivite takrolimu.

Eliminácia

Takrolimus je látka s nízkym klírensom. U zdravých jedincov bol priemerný telesný klírens odhadnutý z koncentrácií v plnej krvi 2,25 l/h. U dospelých pacientov s transplantovanou pečeňou, obličkou a srdcom sa zistili hladiny 4,1 l/h, 6,7 l/h a 3,9 l/h, podľa uvedeného poradia. Nízky hematokrit a nízka hladina proteínov, ktorých dôsledkom je zvýšenie neviazanej frakcie takrolimu alebo kortikosteroidmi indukované zvýšenie metabolizmu, sa považujú za faktory zodpovedné za vyšší klírens pozorovaný po transplantácii.

Polčas takrolimu je dlhý a premenlivý. U zdravých jedincov je priemerný polčas v plnej krvi približne 43 hodín. U dospelých pacientov po transplantácii pečene je to priemerne 11,7 hodiny, u detí po transplantácii pečene v priemere 12,4 hodiny, v porovnaní s 15,6 hodinami u dospelých pacientov po transplantácii obličky. Zvýšená rýchlosť klírensu prispieva ku kratšiemu polčasu pozorovanému u recipientov transplantátu.

Po intravenóznom a perorálnom podaní ^{14}C -značeného takrolimu sa väčšina rádioaktivity eliminovala stolicou. Približne 2 % rádioaktivity sa eliminovali močom. Menej ako 1 % nezmeneného takrolimu sa detegovalo v moči a stolici, čo naznačuje, že takrolimus sa pred elimináciou takmer úplne metabolizuje: žlč je hlavnou cestou vylučovania.

Pediatrická populácia

U detí a dospievajúcich pacientov s transplantáciou pečene je priemerná biologická dostupnosť takrolimu podaného perorálne (zistené pre granulát Modigraf) $26 \% \pm 23 \%$ (individuálne rozpätie u pacientov s transplantovanou pečeňou 4 – 80 %). Nie sú k dispozícii údaje o perorálnej biodostupnosti v iných indikáciách.

Po perorálnom podaní (0,30 mg/kg/deň) pediatrickým pacientom s transplantovanou obličkou sa dosiahla u väčšiny pacientov rovnovážna koncentrácia takrolimu do 3 dní.

U detí a dospievajúcich s transplantovanou pečeňou a obličkou, bol pozorovaný celkový telesný klírens $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg a $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg, v uvedenom poradí. V obmedzenom počte pediatrických klinických skúšaní, hlavne u malých detí, sa pozoroval vysoko variabilný, od veku závislý celkový klírens a polčas.

U detí a dospievajúcich po transplantácii je polčas v priemere približne 12 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obličky a pankreas sú orgány, ktoré boli primárne postihnuté v štúdiách toxicity vykonaných na potkanoch a paviánoch. U potkanov takrolimus spôsobil toxický účinok na nervový systém a oči. Reverzibilné kardiotoxické účinky boli pozorované u králikov po intravenóznom podaní takrolimu.

U niektorých druhov zvierat bolo pozorované predĺženie QTc, keď bol takrolimus podaný intravenózne formou rýchlej infúzie/ bolusovej injekcie v dávke od 0,1 do 1,0 mg/kg. Maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahli pri dávkach, ktoré boli vyššie ako 150 nanogramov/ml, čo zodpovedá 6-násobku priemerných vrcholových koncentrácií pozorovaných v klinickom použití pri transplantáciách s Modigrafom.

Embryofetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov a králikov a bola limitovaná dávkami, ktoré mali významnú toxicitu pre matku. U potkanov boli pri toxických dávkach narušené reprodukčné funkcie samíc, vrátane pôrodu, a potomstvo malo nižšiu pôrodnú hmotnosť, životaschopnosť a rast.

Bol pozorovaný negatívny efekt takrolimu na fertilitu samcov vo forme zníženého počtu a pohyblivosti spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

hypromelóza (E464)

sodná soľ kroskarmelózy (E468)

6.2 Inkompatibility

Takrolimus nie je kompatibilný s plastom PVC (polyvinylchlorid). Materiály použité pri príprave suspenzie, ako nádoby na pitie, poháre alebo hadičky, nesmú obsahovať PVC.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Suspenzia granulátu Modigraf vo vode sa má podať ihneď po príprave.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecká pozostávajú z vrstiev polyetyléntereftalátu (PET), hliníka (Al) a polyetylénu (PE).

Veľkosti balenia: papierová škatuľka obsahujúca 50 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na základe imunosupresívnych účinkov takrolimu sa počas prípravy musí zabrániť vdýchnutiu formulácií na injekciu, prášku alebo granulátu nachádzajúcich sa v liekoch obsahujúcich takrolimus alebo ich priamemu kontaktu s pokožkou alebo sliznicami. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a vypláchnite zasiahnuté oko alebo oči.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Modigraf 0,2 mg granulát na perorálnu suspenziu

EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulát na perorálnu suspenziu
EU/1/09/523/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. máj 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. február 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Modigraf 0,2 mg granulát na perorálnu suspenziu
takrolimus

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 0,2 mg takrolimu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

50 vreciek obsahujúcich granulát na perorálnu suspenziu.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Granulát rozmiešajte vo vode.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Suspenziu užite ihneď po príprave.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/523/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

modigraf 0,2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
FÓLIA VRECKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Modigraf 0,2 mg granulát na perorálnu suspenziu
takrolimus
Na vnútorné použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Modigraf 1 mg granulát na perorálnu suspenziu
takrolimus

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 1 mg takrolimu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tiež obsahuje laktózu. Ďalšie informácie v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

50 vreciek obsahujúcich granulát na perorálnu suspenziu.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Granulát rozmiešajte vo vode.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Suspenziu užite ihneď po príprave.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/09/523/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

modigraf 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
FÓLIA VRECKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Modigraf 1 mg granulát na perorálnu suspenziu
takrolimus
Na vnútorné použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

6. INÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Modigraf 0,2 mg granulát na perorálnu suspenziu Modigraf 1 mg granulát na perorálnu suspenziu takrolimus

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Modigraf a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Modigraf
3. Ako užívať Modigraf
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Modigraf
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Modigraf a na čo sa používa

Modigraf obsahuje liečivo takrolimus. Je to imunosupresívum. Po transplantácii (napr. pečene, obličky, srdca) sa váš imunitný systém pokúsi nový orgán odmietnuť. Modigraf sa používa na kontrolu tejto prirodzenej imunitnej reakcie, čím umožní vášmu telu transplantovaný orgán prijať. Modigraf sa môže použiť aj v prípade pretrvávajúceho odmietania transplantovanej pečene, obličky, srdca či iného orgánu, alebo ak vaša predchádzajúca liečba nebola schopná imunitnú reakciu po transplantácii zvládnuť.

Modigraf užívajú dospelí a deti.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Modigraf

Neužívajte Modigraf

- ak ste alergický na takrolimus alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na sirolimus (ďalšia látka používaná na prevenciu odmietania transplantovaného orgánu) alebo na ktorékoľvek makrolidové antibiotikum (napr. erytromycín, klaritromycín, josamycín).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Modigraf, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou,
- ak máte hnačku dlhšie ako jeden deň,
- ak cítite silnú bolesť brucha sprevádzanú príznakmi alebo bez ďalších príznakov, ako je zimnica, horúčka, nevoľnosť alebo vracanie,
- ak máte zmenenú elektrickú aktivitu vášho srdca nazývanú „predĺženie QT intervalu“,
- ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev, známe ako trombotická mikroangiopatia/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndróm. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví horúčka, modriny pod kožou (ktoré sa môžu prejaviť ako červené bodky), nevysvetliteľná únava, zmätenosť, zožltnutie kože, alebo očí,

znížená tvorba moču, strata zraku a záchvaty (pozri časť 4). Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku týchto príznakov sa môže zvýšiť.

Vyhňte sa užívaniu akýchkoľvek rastlinných liečiv, napr. ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), alebo iných rastlinných prípravkov, pretože môžu ovplyvniť účinnosť a dávku Modigrafu, ktorú potrebujete užiť. V prípade pochybností sa pred užitím rastlinných prípravkov alebo liečiv poraďte so svojím lekárom.

Je možné, že bude potrebné, aby váš lekár upravil vašu dávku lieku Modigraf.

Buďte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom. Pokiaľ užívate Modigraf, váš lekár môže občas potrebovať urobiť testy krvi, moču, činnosti srdca a zraku na stanovenie správnej dávky lieku Modigraf.

Pokiaľ užívate Modigraf, obmedzte vystavovanie sa slnečnému a UV (ultrafialovému) žiareniu. Je to preto, že imunosupresíva ako Modigraf môžu zvýšiť riziko zhubných nádorov kože. V prípade, že sa vystavujete slnečnému žiareniu, noste vhodný ochranný odev a používajte opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom.

Preventívne opatrenie týkajúce sa manipulácie:

Počas prípravy sa musí zabrániť priamemu kontaktu injekčného roztoku, prášku alebo granulátu nachádzajúcich sa v liekoch obsahujúcich takrolimus s akoukoľvek časťou vášho tela, ako napr. pokožka alebo oči, a ich vdýchnutiu. V prípade takéhoto kontaktu umyte pokožku a oči.

Iné lieky a Modigraf

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neodporúča sa užívanie lieku Modigraf s cyklosporínom (iný liek používaný na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu).

Ak potrebujete navštíviť lekára iného, ako je váš špecialista v oblasti transplantológie, oznámte mu, že užívate takrolimus. Ak by ste mali užívať iný liek, ktorý by mohol zvýšiť alebo znížiť hladiny takrolimu v krvi, môže byť potrebná konzultácia vášho lekára so špecialistom v oblasti transplantológie.

Hladiny lieku Modigraf v krvi môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate a hladiny iných liekov v krvi môžu byť ovplyvnené užívaním lieku Modigraf, čo si môže vyžadovať prerušenie užívania, zvýšenie alebo zníženie dávky lieku Modigraf.

U niektorých pacientov došlo pri užívaní iných liekov k zvýšeniu hladín takrolimu v krvi. To môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ako napr. problémy s obličkami, problémy s nervovým systémom a poruchy srdcového rytmu (pozri časť 4).

Účinok na hladiny lieku Modigraf v krvi sa môže vyskytnúť veľmi skoro po začatí liečby iným liekom, preto môže byť potrebné časté a nepretržité sledovanie hladín lieku Modigraf v krvi v období prvých pár dní od začatia liečby iným liekom a pravidelne kým liečba iným liekom pokračuje. Niektoré iné lieky môžu spôsobiť zníženie hladín takrolimu v krvi, čo môže zvýšiť riziko odmietnutia transplantovaného orgánu. Dôležité je oznámiť svojmu lekárovi najmä, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali liečivá ako:

- antimykotické lieky a antibiotiká, osobitne takzvané makrolidové antibiotiká používané na liečbu infekcií, napr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavukonazol, mikonazol, kaspofungín, telitromycín, erytromycín, klaritromycín, josamycín, azitromycín, rifampicín, rifabutín, izoniazid a flukloxacilín,
- letermovir, používaný na prevenciu ochorenia spôsobeného CMV (ľudským cytomegalovírusom),
- inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zosilňujúci liek kobicistát

- a kombinované tablety alebo nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy HIV (efavirenz, etravirín, nevirapín), ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV,
- inhibítory HCV proteázy (napr. telaprevir, boceprevir, kombinácia ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho, elbasvir/grazoprevir a glecaprevir/pibrentasvir), ktoré sa používajú na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C,
- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid alebo mitotán (používané na liečbu niektorých typov rakoviny),
- kyselina mykofenolová, ktorá sa používa na potlačenie imunitného systému, aby sa zabránilo odmietnutiu transplantátu,
- lieky na vredy žalúdka a návrat kyslého obsahu žalúdka do pažeráka (napr. omeprazol, lanzoprazol alebo cimetidín),
- antiemetiká, ktoré sa používajú na liečbu nutkania na vracanie a vracania (napr. metoklopramid),
- cisaprid alebo antacidum hydroxid horečnato-hlinitý, používané na liečbu pálenia záhy,
- antikoncepčné tablety alebo inú hormonálnu liečbu s etinylestradiolom, hormonálnu liečbu s danazolom,
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov so srdcom (napr. nifedipín, nikardipín, diltiazem a verapamil),
- antiarytmiká (amiodarón) používané na liečbu arytmie (nepravidelný tlkot srdca),
- lieky známe ako „statíny“, ktoré sa používajú na liečbu zvýšeného cholesterolu a triacylglycerolov,
- karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie, metamazol používaný na liečbu bolesti a horúčky,
- kortikosteroidy prednizolón a metylprednizolón patriace do skupiny kortikosteroidov, ktoré sa používajú na liečbu zápalov alebo na potlačenie imunitného systému (napr. odmietnutie transplantátu),
- nefazodón, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) alebo výťažky z rastliny *Schisandra sphenanthera*,
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Ak sa liečite na hepatitídu C, povedzte to svojmu lekárovi. Liečba liekmi na hepatitídu C môže zmeniť funkciu vašej pečene a ovplyvniť hladiny takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi môžu klesnúť alebo sa zvýšiť v závislosti od liekov predpísaných na liečbu hepatitídy C. Po začatí liečby hepatitídy C, váš lekár pravdepodobne bude musieť dôkladne sledovať hladiny takrolimu v krvi a urobiť potrebné úpravy dávky Modigrafu.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate alebo potrebujete užívať ibuprofén (používaný na liečbu horúčky, zápalu a bolesti), antibiotiká (kotrimoxazol, vankomycín alebo aminoglykozidy, ako napr. gentamycín), amfotericín B (používaný na liečbu mykotických infekcií) alebo antivirotiká (používané na liečbu vírusovej infekcie, napr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Pri ich súbežnom užívaní s liekom Modigraf sa môžu zhoršiť ťažkosti s obličkami alebo nervovým systémom.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate sirolimus alebo everolimus. Keď sa takrolimus užíva spolu so sirolimom alebo everolimom, riziko vzniku trombotickej mikroangiopatie, trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu sa môže zvýšiť (pozri časť 4).

Pokiaľ užívate Modigraf, váš lekár potrebuje tiež vedieť, či užívate výživové doplnky obsahujúce draslík alebo určité diuretiká používané pri zlyhávaní srdca, vysokom krvnom tlaku a ochorení obličiek (napr. amilorid, triamterén alebo spironolaktón), alebo antibiotiká trimetoprim alebo kotrimoxazol, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v krvi, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, napr. ibuprofén) používané pri horúčke, zápale a bolesti, antikoagulanciá (lieky na riedenie krvi) alebo lieky na vnútorné použitie na liečbu cukrovky.

Ak potrebujete akékoľvek očkovanie, prosím, oznámte to vopred svojmu lekárovi.

Modigraf a jedlo a nápoje

Obvykle sa má Modigraf užívať na prázdny žalúdok alebo aspoň 1 hodinu pred alebo 2 až 3 hodiny po jedle. Pokiaľ užívate Modigraf, nesmiete jesť grapefruit ani piť grapefruitový džús, pretože ten môže ovplyvniť hladinu lieku v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak užívate Modigraf počas tehotenstva, tento sa môže dostať k dieťaťu cez placentu. Toto môže v určitých prípadoch ovplyvniť zdravotný stav dieťaťa alebo naopak ovplyvniť priebeh tehotenstva. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Výsledky tehotenstva u žien liečených takrolimom a žien liečených inými imunosupresívami hodnotila jedna štúdia. Hoci v tejto štúdii nebol dostatok dôkazov na vyvodenie záverov, u pacientok s transplantáciou pečene a obličiek liečených takrolimom bol hlásený vyšší výskyt potratov a u pacientok s transplantáciou obličiek vyšší výskyt pretrvávajúcej hypertenzie spojennej so stratou bielkovín močom, ktorá sa rozvíja počas tehotenstva alebo v období po pôrode (stav nazývaný preeklampsia). Nezistilo sa zvýšené riziko závažných vrodených chýb spojených s používaním lieku Modigraf.

Modigraf prechádza do materského mlieka. Preto ak užívate liek Modigraf, nemáte dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte žiadne nástroje, alebo neobsluhujte stroje, ak cítite závrat alebo sa cítite ospalo, a ak máte po užití Modigrafu problémy s jasným videním. Ak pijete alkohol, tieto účinky sú častejšie.

Modigraf obsahuje laktózu a sodík

Modigraf obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na vrečko, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Modigraf

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Modigraf majú predpisovať lekári, ktorí sú zameraní na liečbu pacientov po transplantácii a majú skúsenosti s používaním liekov, ktoré kontrolujú imunitný systém (imunosupresíva).

Keď si vyzdvihujete svoj predpísaný liek v lekární, vždy sa ubezpečte, či vám vydali ten istý liek s obsahom takrolimu, aký užívate, s výnimkou prípadov, keď váš špecialista na transplantológiu súhlasil s prechodom na liečbu iným liekom s obsahom takrolimu.

Tento liek sa má užívať dvakrát denne. Ak je fyzický vzhľad zmenený oproti obvyklým bielym granulám, alebo ak sa pokyny na dávkovanie zmenili, povedzte to čo najskôr svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, aby ste sa ubezpečili, že užívate správny liek.

Počiatočnú dávku, ktorá má zabrániť odmietnutiu vášho transplantovaného orgánu, stanoví váš lekár podľa vašej telesnej hmotnosti. Počiatočné denné dávky podané hneď po transplantácii sú zvyčajne v rozpätí 0,075 – 0,30 mg na kg telesnej hmotnosti denne v závislosti od transplantovaného orgánu. Rovnaká dávka môže byť použitá pri liečbe odmietnutia orgánu.

Vaša dávka závisí od vášho celkového stavu a od toho, aké ďalšie imunosupresíva užívate.

Deti a dospievajúci

Dávka, ktorú budú dostávať deti a dospievajúci, sa vypočíta rovnakým spôsobom, ako dávka pre dospelých pacientov.

Vo všeobecnosti potrebujú deti vyššiu dávku na kilogram hmotnosti, aby sa v krvi dosiahli rovnaké účinné koncentrácie ako u dospelých.

Po začatí liečby liekom Modigraf bude váš lekár často robiť krvné testy na stanovenie správnej dávky a na občasnú úpravu dávky. Váš lekár zvyčajne zníži dávku lieku Modigraf, keď sa váš stav stabilizuje. Povie vám, koľko vreciek máte užívať.

Bude potrebné, aby ste užívali Modigraf každý deň, dokým budete potrebovať imunosupresiu ako prevenciu proti odmietnutiu vášho transplantovaného orgánu. Budte v pravidelnom kontakte so svojím lekárom.

Modigraf sa užíva vnútorne dvakrát denne, obvykle ráno a večer. Modigraf užívajte nalačno alebo 2 až 3 hodiny po jedle. Potom aspoň 1 hodinu nejedzte.

Ako pripraviť Modigraf vo vreckách na použitie?

Váš lekár vám povie, aký počet vreciek potrebujete otvoriť a aké množstvo vody je potrebné na prípravu suspenzie. Na presné odmeranie množstva vody môžete použiť injekčnú striekačku alebo odmerný valec.

Nalejte predpísané množstvo vody (izbovej teploty) do pohára alebo šálky, maximálne však 50 ml. Umiestnite šálku na pevný povrch. Na užívanie Modigrafu nepoužívajte šálky alebo lyžičky vyrobené z PVC (polyvinylchlorid), pretože liečivo lieku Modigraf sa môže viazať na PVC. Opatrne otvorte predpísané množstvo vreciek, napr. nožnicami na mieste označenom šípkou. Podržte otvorené vrecko medzi palcom a ukazovákom nad šálkou s otvorom nadol. Zľahka poklepte ukazovákom na zatvorený koniec vrecka a vysypte obsah každého vrecka do pohára alebo šálky s vodu. Nepoužívajte nijaké pomôcky alebo tekutinu na vyprázdenie vrecka. Ak dodržíte všetky uvedené pokyny, získate z vrecka všetok granulát.

Je normálne, ak trochu granulátu zostane vo vrecku; vrecko tak bolo navrhnuté.

Jemne premiešajte lyžičkou alebo krúživým pohybom pohára alebo šálky, pokiaľ nebude granulát úplne rozpustený. Suspenziu je možné nabráť do injekčnej striekačky alebo ju môže pacient vypiť priamo. Tekutina má sladkú chuť. Opláchnite pohár alebo šálku rovnakým objemom vody a obsah vypite. Tekutina sa má vypiť ihneď po príprave.

Ak užijete viac Modigrafu, ako máte

Ak ste náhodou užili viac Modigrafu ako ste mali, okamžite vyhľadajte svojho lekára alebo najbližšiu nemocničnú pohotovosť.

Ak zabudnete užiť Modigraf

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak ste zabudli užiť Modigraf, počkajte kým nie je čas na užitie nasledujúcej dávky a pokračujte ako predtým.

Ak prestanete užívať Modigraf

Ak prerušíte vašu liečbu liekom Modigraf, môže sa zvýšiť riziko odmietnutia vášho transplantovaného orgánu. Vašu liečbu neprerušujte, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Modigraf oslabuje mechanizmy obranyschopnosti (imunitný systém) vášho tela, ktoré nebudú až tak účinné v boji proti infekciám. Preto ak užívate Modigraf, môžete byť náchylnejší na infekcie.

Niektoré infekcie môžu byť závažné alebo smrteľné a môžu zahŕňať infekcie spôsobené baktériami, vírusmi, hubami, parazitmi alebo inými infekciami.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie ako:

- horúčka, kašeľ, bolesť hrdla, pocit slabosti alebo celkový pocit nepohody

- strata pamäti, problémy s myslením, problémy s chôdzou alebo strata zraku - môžu byť spôsobené veľmi zriedkavou závažnou infekciou mozgu, ktorá môže byť smrteľná (progresívna multifokálna leukoencefalopatia - PML).

Môžu sa vyskytnúť závažné účinky, vrátane alergických a anafylaktických reakcií (veľmi ťažké typy alergických reakcií s bezvedomím a problémami s dýchaním, ktoré vyžadujú okamžitú lekársku starostlivosť). Boli hlásené zhubné a nezhubné nádory, ktoré nasledovali po liečbe liekom Modigraf.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás prejavia alebo máte podozrenie, že by sa u vás mohli prejaviť nasledujúce závažné nežiaduce účinky:

Závažné časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- perforácia tráviaceho traktu: silná bolesť brucha, ktorá je alebo nie je sprevádzaná inými príznakmi, ako sú zimomriavky, horúčka, pocit na vracanie alebo vracanie,
- nedostatočná funkcia vášho transplantovaného orgánu,
- rozmazané videnie.

Závažné menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- trombotická mikroangiopatia (poškodenie najmenších krvných ciev) vrátane hemolyticko-uremického syndrómu, stavu s nasledujúcimi príznakmi: močíte málo alebo nemočíte vôbec (akútne zlyhanie obličiek), extrémna únava, zožltnutie kože alebo očí (žltáčka) a nadmerný vznik krvných podliatin alebo krvácanie a prejavy infekcie.

Závažné zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):

- trombotická trombocytopenická purpura, je to stav zahŕňajúci poškodenie najmenších krvných ciev a je charakterizovaný horúčkou a krvnými podliatinami pod kožou, ktoré môžu vyzeráť ako červené bodky veľkosti špendlíkovej hlavičky s alebo bez nevysvetliteľnej extrémnej únavy, zmätenosti, zožltnutia kože alebo očí (žltáčka), s príznakmi akútneho zlyhania obličiek (močíte málo alebo nemočíte vôbec), strata zraku a záchvaty,
- toxická epidermálna nekrolýza: erózie a pľuzgiere na koži alebo slizniciach, červená opuchnutá koža, ktorá sa na veľkých plochách môže odlupovať z tela,
- slepota.

Závažné veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):

- Stevensov-Johnsonov syndróm: nevysvetliteľná rozsiahla bolesť kože, opuch tváre, závažné ochorenie s pľuzgiermi na koži, v ústach, na očiach a pohlavných orgánoch, žihľavka, opuch jazyka, šíriaca sa červená alebo fialová kožná vyrážka, olupovanie kože,
- *Torsades de pointes*: zmena srdcovej frekvencie, ktorá môže ale nemusí byť sprevádzaná príznakmi ako sú bolesť na hrudníku (angina), mdloba, závrat alebo pocit na vracanie, palpitácie (pocit búšenia srdca) a ťažkosti s dýchaním.

Závažné vedľajšie účinky – frekvencia neznáma (z dostupných údajov):

- oportúnne infekcie (bakteriálne, mykotické, vírusové a protozoálne): dlhšie trvajúca hnačka, horúčka, bolesť v hrdle,
- následne po liečbe boli ako výsledok potlačenia imunity hlásené nezhubné a zhubné nádory vrátane malígnej rakoviny kože a zriedkavého typu rakoviny, ktorá môže zahŕňať kožné lézie známe ako Kaposiho sarkóm. Príznaky zahŕňajú kožné zmeny, ako sú novovzniknuté alebo meniace sa sfarbenie, lézie alebo hrčky,
- boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (veľmi závažné zníženie počtu červených krviniek v krvi), hemolytickej anémie (znížené množstvo červených krviniek v krvi spôsobené ich nadmerným rozpadom sprevádzané únavou) a febrilnej neutropénie (zníženie typu bielych krviniek, ktoré bojujú s infekciou, sprevádzaná horúčkou). Nie je presne známe, ako často sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú. Nemusíte mať nijaké príznaky alebo v závislosti od závažnosti stavu, môže sa u vás vyskytnúť: únava, apatia, nadmerná bledosť kože (sinavosť), dýchavičnosť, závrate, bolesť hlavy, bolesť na hrudníku a chladné ruky a nohy,

- prípady agranulocytózy (závažne znížený počet bielych krviniek v krvi sprevádzaný výskytom vredov v ústach, horúčkou a infekciou (infekciami)). Nemusíte mať žiadne príznaky alebo môžete náhle pocítiť horúčku, zimnicu a bolesti v hrdle,
- alergické a anafylaktické reakcie s nasledujúcimi príznakmi: náhle vznikajúca svrbiaca vyrážka (žihľavka), opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla (čo môže zapríčiniť problémy s prehĺtaním alebo dýchaním) a môžete mať pocit na odpadnutie,
- syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES): bolesť hlavy, zmätenosť, zmeny nálady, záchvaty a poruchy zraku. Mohlo by ísť o prejavy poruchy s názvom syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie, ktorá bola hlásená u niektorých pacientov liečených takrolimom,
- neuropatia zrkovového nervu (poruchy zrkovového nervu): problémy s videním ako je rozmazané videnie, zmeny vnímania farieb, problém rozpoznať detaily alebo obmedzenie vášho zorného poľa.

Po užití Modigrafu sa môžu tiež vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky a mohli by byť závažné:

Veľmi časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u viac ako 1 pacienta z 10):

- zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíka v krvi,
- ťažkosti so spánkom,
- triaška, bolesti hlavy,
- zvýšený krvný tlak,
- výsledky testov pečenných funkcií mimo normy,
- hnačka, nutkanie na vracanie,
- problémy s obličkami.

Časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10):

- zníženie počtu krvných buniek (krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek), zvýšenie počtu bielych krviniek, zmeny počtu červených krviniek (zistené z vyšetrení krvi),
- zníženie horčíka, fosfátu, draslíka, vápnika alebo sodíka v krvi, zadržiavanie tekutín, zvýšenie hladiny kyseliny močovej alebo tukov v krvi, znížená chuť do jedla, zvýšená kyslosť krvi, iné zmeny hladín solí v krvi (zistené z vyšetrení krvi),
- prejavy úzkosti, zmätenosť a dezorientácia, depresie, zmeny nálady, nočné mory, halucinácie, duševné poruchy,
- záchvaty, poruchy vedomia, pocit meravenia (niekedy bolestivý) rúk a chodidiel, závraty, porucha schopnosti písať, poruchy nervového systému,
- zvýšená citlivosť na svetlo, poruchy oka,
- zvonenie v ušiach,
- znížený prietok krvi v srdcových cievach, zrýchlený tep,
- krvácanie, čiastočné alebo celkové upchanie ciev, znížený krvný tlak,
- dýchavičnosť, zmeny pľúcneho tkaniva, hromadenie tekutiny okolo pľúc, zápal hrdla, kašeľ, príznaky podobné chrípke,
- zápaly alebo vrede spôsobujúce bolesť brucha alebo hnačku, krvácanie žalúdka, zápaly alebo vrede v ústach, hromadenie tekutiny v bruchu, vracanie, bolesti brucha, tráviace ťažkosti, zápcha, plynatosť, nadúvanie, riedka stolica, žalúdočné problémy,
- poruchy žľčovodu, zožltnutie kože v dôsledku problémov s pečeňou, poškodenie tkaniva pečene a zápal pečene,
- svrbenie, vyrážka, vypadávanie vlasov, akné, zvýšené potenie,
- bolesť kĺbov, končatín, chrbta a chodidiel, svalové kŕče,
- nedostatočná činnosť obličiek, znížená tvorba moču, narušené alebo bolestivé močenie,
- celková slabosť, horúčka, hromadenie tekutiny v tele, bolesť a nevoľnosť, zvýšenie hladiny enzýmu alkalickéj fosfatázy vo vašej krvi, priberanie, narušený pocit vnímania teploty.

Menej časté vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta zo 100):

- zmeny v zrážaní krvi, zníženie počtu všetkých typov krviniek (zistené z vyšetrení krvi),
- dehydratácia,
- znížená hladina bielkovín alebo cukru v krvi, zvýšená hladina fosfátov v krvi,

- kóma, krvácanie do mozgu, mozgová príhoda, ochrnutie, poruchy mozgu, poruchy reči a výslovnosti, problémy s pamäťou,
- očný zákal,
- čiastočná strata sluchu,
- nepravidelný tep, zastavenie srdca, znížená výkonnosť vášho srdca, poruchy srdcového svalu, zväčšenie srdcového svalu, silnejší tep srdca, netypické EKG, neobvyklý pulz a počet úderov srdca,
- krvná zrazenina v žilách končatín, šok,
- ťažkosti s dýchaním, poruchy dýchacieho traktu, astma,
- upchanie čreva, zvýšená hladina enzýmu amylázy v krvi, spätný prechod obsahu žalúdka do hrdla, oneskorené vyprázdňovanie žalúdka,
- zápal kože, pocit pálenia pri opaľovaní,
- poruchy kĺbov,
- neschopnosť vymočiť sa, bolestivá menštruácia a neobvyklé menštruačné krvácanie,
- súčasné zlyhanie viacerých orgánov, choroba podobná chrípke, zvýšená citlivosť na teplo a chlad, pocit tlaku na vašej hrudi, nervozita alebo neobvyklý pocit, zvýšená hladina enzýmu laktátdehydrogenázy vo vašej krvi, úbytok hmotnosti.

Zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 1 000):

- malé krvácania na vašej pokožke z dôvodu krvných zrazenín,
- zvýšená stuhnutosť svalov,
- hluchota,
- hromadenie tekutiny okolo srdca,
- náhle sťažené dýchanie,
- vytváranie cýst v pankrease,
- problémy s prietokom krvi v pečeni,
- zvýšené ochlpenie,
- smäd, pády, pocit stiahnutia hrudníka, znížená pohyblivosť, vred.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (vyskytujú sa u menej ako 1 pacienta z 10 000):

- svalová slabosť,
- výsledok snímkovania srdca mimo normy,
- zlyhanie pečene,
- bolestivé močenie s prítomnosťou krvi v moči,
- zvýšenie objemu tukového tkaniva.

Deti a dospievajúci

Deti a dospievajúci môžu pociťovať rovnaké nežiaduce účinky ako dospelí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Modigraf

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Suspenzia sa má užiť ihneď po príprave.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Modigraf obsahuje

- Liečivo je takrolimus.
Každé vrecko Modigrafu 0,2 mg granulátu obsahuje 0,2 mg takrolimu (vo forme monohydrátu).
Každé vrecko Modigrafu 1 mg granulátu obsahuje 1 mg takrolimu (vo forme monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, hypromelóza (E464), sodná soľ kroskarmelózy (E468).

Ako vyzerá Modigraf a obsah balenia

Modigraf granulát na perorálnu suspenziu je biely granulovaný prášok vo vrecku. Dostupné je balenie s obsahom 50 vreciek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti lieku (PSUR) pre takrolimus (systémové formulácie) dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o prípadoch Kaposiho sarkómu z údajov z klinických skúšaní, literatúry a spontánnych hlásení vrátane prípadov v úzkej časovej súvislosti a niekoľkých prípadov s fatálnymi následkami a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi systémovým takrolimom a Kaposiho sarkómom prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku v prípade liekov obsahujúcich systémový takrolimus sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre takrolimus (systémové formulácie) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich takrolimus (systémové formulácie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).