

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo

Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo

Ena vrečka vsebuje 0,2 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečka vsebuje 94,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo

Ena vrečka vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečka vsebuje 473 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca za peroralno suspenzijo.

Bela zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje zavrnitve presadka pri odraslih in otrocih po alogenski presaditvi ledvic, jeter ali srca.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka, odporne na zdravljenje z drugimi imunosupresivi pri odraslih bolnikih in otrocih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo zdravniki, izkušeni v imunosupresivnem zdravljenju in vodenju bolnikov s presadki, smejo predpisovati to zdravilo in spreminjati imunosupresivno zdravljenje. Zdravilo Modigraf je farmacevtska oblika takrolimusa v obliki zrnca, ki se jemlje dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Modigraf mora natančno nadzorovati ustrezno usposobljeno in opremljeno osebje.

Odmerjanje

Spodaj navedeni priporočeni začetni odmerki se upoštevajo le kot smernice. Zdravilo Modigraf se v začetnem pooperacijskem obdobju uporablja rutinsko skupaj z drugimi imunosupresivi. Odmerek zdravila lahko variira, odvisno od izbranega režima imunosupresivnega zdravljenja. Odmerjanje zdravila Modigraf mora temeljiti predvsem na klinični oceni zavrnitve in prenašanja pri vsakem bolniku posebej s pomočjo spremljanja koncentracije v krvi (glejte spodaj "Spremljanje koncentracije zdravila"). Če so opazni klinični znaki zavrnitve, je treba razmisliti o spremembi imunosupresivne sheme.

Za zagotovitev zadostne izpostavljenosti zdravilu v obdobju neposredno po presaditvi, je prva dva tedna po presaditvi priporočljivo skrbno in pogosto nadzirati najnižje koncentracije zdravilne učinkovine. Ker je očistek takrolimusa majhen, lahko prilagajanje odmerka zdravila Modigraf za vzpostavitev stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni (glejte spodaj "Spremljanje koncentracije zdravila" in poglavje 5.2).

Zdravila Modigraf ne smemo zamenjati s kapsulami s podaljšanim sproščanjem (zdravilo Advagraf), ker ne moremo izključiti klinično pomembne razlike v biološki uporabnosti med zdraviloma. Na splošno, nepazljiva, nenamerna ali nenadzorovana zamenjava zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah, s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, ni varna. Takšna zamenjava lahko povzroči zavrnitev presadka ali vodi do povečanega tveganja za neželene učinke, vključno s premajhno ali preveliko imunosupresijo, zaradi klinično pomembnih razlik v sistemski izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Po prehodu na katerokoli drugo farmacevtsko obliko je treba spremljati koncentracijo zdravila v telesu ter prilagoditi odmere, da bi tako zagotovili ustrezno sistemsko izpostavljenost takrolimusu.

Preprečevanje zavrnitve ledvičnega presadka

Odrasli

Peroralno zdravljenje z zdravilom Modigraf je treba začeti z odmerkom od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan, in sicer v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora v roku 24 ur po koncu operacije. Če zaradi kliničnega stanja bolnika peroralno jemanje zdravila ni možno, je treba uvesti intravensko zdravljenje v odmerku od 0,05 do 0,10 mg/kg/dan (z zdravilom Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v stalni 24 urni infuziji.

Pediatrična populacija

Začetni peroralni odmerek je 0,30 mg/kg/dan, in sicer v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Če klinično stanje bolnika ovira peroralno jemanje zdravila, je treba uvesti intravensko zdravljenje v odmerku od 0,075 do 0,100 mg/kg/dan (z zdravilom Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v stalni 24 urni infuziji.

Prilagoditve odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih med obdobjem po presaditvi

V obdobju po presaditvi se odmerki takrolimusa ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na takrolimsko dvotirno zdravljenje. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Preprečevanje zavrnitve jetrnega presadka

Odrasli

Peroralno zdravljenje z zdravilom Modigraf je treba začeti z odmerkom od 0,10 do 0,20 mg/kg/dan, in sicer v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Začeti se mora približno 12 ur po koncu operacije. Če zaradi kliničnega stanja bolnika peroralno jemanje zdravila ni možno, je treba uvesti intravensko zdravljenje v odmerku od 0,01 do 0,05 mg/kg/dan (z zdravilom Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v stalni 24 urni infuziji.

Pediatrična populacija

Začetni peroralni odmerek je 0,30 mg/kg/dan, in sicer v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Če klinično stanje bolnika ovira peroralno jemanje zdravila, je treba uvesti intravensko zdravljenje v odmerku 0,05 mg/kg/dan (z zdravilom Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v stalni 24 urni infuziji.

Prilagoditve odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih med obdobjem po presaditvi

V obdobju po presaditvi se odmerki takrolimusa ponavadi zmanjšajo. Včasih je mogoče sočasno imunosupresivno terapijo opustiti, kar pomeni prehod na monoterapijo s takrolimusom. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Preprečevanje zavrnitve presadka pri presaditvi srca

Odrasli

Zdravilo Modigraf se lahko uporablja z indukcijo protiteles, kar omogoča zakasnen začetek terapije s takrolimusom, ali alternativno pri klinično stabilnih bolnikih brez indukcije protiteles.

Po indukciji protiteles je peroralno zdravljenje z zdravilom Modigraf treba začeti z odmerkom 0,075 mg/kg/dan, in sicer v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer). Jemanje je treba začeti v roku petih dni po koncu operacije, takoj ko se bolnikovo stanje stabilizira. Če zaradi kliničnega stanja bolnika peroralno jemanje zdravila ni možno, je treba uvesti intravensko zdravljenje v odmerku od 0,01 do 0,02 mg/kg/dan (z zdravilom Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje) v stalni 24 urni infuziji.

Objavljena je bila tudi alternativna strategija, pri kateri je bil takrolimus uveden v roku 12 ur po presaditvi. Ta pristop je namenjen bolnikom brez okvar organov (npr. okvara ledvic). V tem primeru je začetni peroralni odmerek takrolimusa 2 do 4 mg na dan, uporabljen v kombinaciji s mofetilijevim mikofenolatom in kortikosteroidi ali v kombinaciji s sirolimusom in kortikosteroidi.

Pediatrična populacija

Takrolimus se pri presaditvah srca pediatričnih bolnikov uporablja z ali brez indukcije protiteles. Če se je zdravljenje s takrolimusom začelo intravensko, je pri bolnikih brez indukcije protiteles priporočeni začetni odmerek od 0,03 do 0,05 mg/kg/dan (z zdravilom Prograf 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje), in sicer v obliki stalne 24 urne infuzije s ciljem, da so dosežene koncentracije takrolimusa v polni krvi od 15 do 25 ng/ml. Zdravljenje je treba zamenjati s peroralnim takoj, ko je to klinično izvedljivo. Priporočen prvi peroralni odmerek je 0,30 mg/kg/dan, 8 do 12 ur po ukinitvi intravenskega zdravljenja.

Če je zdravilo Modigraf uvedeno po indukciji protiteles, je priporočeni začetni odmerek od 0,10 do 0,30 mg/kg/dan, in sicer v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Prilagoditve odmerka pri odraslih in pediatričnih bolnikih med obdobjem po presaditvi

V obdobju po presaditvi se odmerki takrolimusa ponavadi zmanjšajo. Potransplantacijsko izboljšanje bolnikovega stanja lahko spremeni farmakokinetiko takrolimusa in potrebne utegnejo biti dodatne prilagoditve odmerka.

Prehod med farmacevtskima oblikama s takrolimusom v zdravilu Modigraf in zdravilu Prograf

Pri zdravih ljudeh je sistemska izpostavljenost takrolimusu (AUC) približno za 18 % višja po enkratnem odmerku pri zdravilu Modigraf v primerjavi s kapsulami Prograf. Pri kritično bolnih ni na voljo podatkov o varnosti uporabe granul zdravila Modigraf po začasnem prehodu z zdravila Prograf ali zdravila Advagraf.

Stabilni prejemniki alogenskih presadkov, ki se zdravijo z zrnci Modigraf in potrebujejo zamenjavo zdravila s kapsulami Prograf, je zamenjavo potrebno izvesti tako, da ostane skupni dnevni odmerek zdravila nespremenjen (1 : 1 (mg : mg)). Če ni mogoče doseči enakih odmerkov, je potrebno dnevni odmerek kapsul Prograf zaokrožiti navzgor na najbližjo možno vrednost in večji odmerek vzeti zjutraj ter manjšega zvečer.

Podobno naj bo pri zamenjavi kapsul Prograf z zrnci Modigraf skupni dnevni odmerek zrnca Modigraf po možnosti enak skupnemu dnevni odmerku kapsul Prograf. Če zamenjava po principu enakih količin ni možna, je potrebno skupni dnevni odmerek zrnca Modigraf zaokrožiti navzdol le toliko, da je skupni dnevni odmerek dosegljiv z uporabo vrečk po 0,2 mg in 1 mg.

Skupni dnevni odmerek zrnca Modigraf je potrebno vzeti v dveh enakih odmerkih. Če ni mogoče doseči enakih odmerkov, je treba večji odmerek vzeti zjutraj in manjšega zvečer. Vsebine ene vrečke se ne sme jemati po delih.

Za primer: Skupni dnevni odmerek kapsul Prograf je razdeljen na 1 mg zjutraj in 0,5 mg zvečer. V tem primeru se predpiše skupni dnevni odmerek zdravila Modigraf v količini 1,4 mg in se ga razdeli v 0,8 mg zjutraj in 0,6 mg zvečer.

Pred zamenjavo in v roku enega tedna po zamenjavi je treba izmeriti najnižje koncentracije takrolimusa. Odmerek je treba prilagajati, da se zagotovi vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti.

Prehod s ciklosporina na takrolimus

Pri zamenjavi ciklosporinskega s takrolimskim zdravljenjem je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Sočasno zdravljenje s ciklosporinom in takrolimusom ni priporočljivo. Zdravljenje s takrolimusom je treba začeti upoštevaje koncentracijo ciklosporina v krvi in bolnikovo klinično stanje. Če je koncentracija ciklosporina v krvi zvišana, je treba uporabo takrolimusa odložiti. V praksi so zdravljenje s takrolimusom začeli od 12 do 24 ur po ukinitvi ciklosporina. Koncentracijo ciklosporina v krvi je treba nadzirati tudi po prehodu, ker se očistek ciklosporina lahko spremeni.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka

Za obvladanje zavrnitvenih epizod so uporabljali večje odmerke takrolimusa, dodatno zdravljenje s kortikosteroidi in uvedbo kratkih ciklov mono-/poliklonskih protiteles. Če se pojavijo znaki toksičnosti, na primer resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), bo odmerek zdravila Modigraf morda treba zmanjšati.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi ledvic ali jeter – odrasli in pediatrični bolniki

Pri prehodu z zdravljenja z drugimi imunosupresivi na zdravljenje z zdravilom Modigraf dvakrat na dan, je treba zdravljenje uvesti v začetnem peroralnem odmerku, ki je priporočen za primarno imunosupresijo.

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi srca – odrasli in pediatrični bolniki

Pri odraslih bolnikih je pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Modigraf treba uvesti začetni peroralni odmerek 0,15 mg/kg/dan, ki se ga daje v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Pri pediatričnih bolnikih je pri prehodu na zdravljenje s takrolimusom treba uvesti začetni peroralni odmerek od 0,20 do 0,30 mg/kg/dan, ki se ga daje v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Zdravljenje zavrnitve alogenskega presadka po presaditvi drugih alogenskih presadkov

Priporočila o odmerjanju po presaditvah pljuč, trebušne slinavke in črevesa temeljijo na majhnem številu podatkov prospektivnih kliničnih preskušanj z zdravilom Prograf. Zdravilo Prograf so po presaditvi pljuč uporabljali v začetnem peroralnem odmerku od 0,10 do 0,15 mg/kg/dan, po presaditvi trebušne slinavke v začetnem peroralnem odmerku 0,2 mg/kg/dan in po presaditvi črevesa v začetnem peroralnem odmerku 0,3 mg/kg/dan.

Spremljanje koncentracije zdravila

Odmerjanje mora v prvi vrsti temeljiti na klinični oceni zavrnitve in prenašanja vsakega posameznega bolnika s pomočjo nadziranja najnižjih koncentracij takrolimusa v polni krvi.

Kot pomoč za optimizacijo odmerjanja je na voljo več imunskih analiz za določanje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Primerjavo v literaturi objavljenih koncentracij ter individualnih vrednosti v klinični praksi je treba previdno oceniti in poznati uporabljene metode. V klinični praksi se za nadziranje koncentracije v polni krvi trenutno uporabljajo imunske metode. Razmerje med najnižjimi koncentracijami takrolimusa (C_{12}) in sistemsko izpostavljenostjo (AUC_{0-12}) je pri obeh farmacevtskih oblikah, pri zrnih Modigraf in kapsulah Prograf, podobno.

V obdobju po presaditvi je treba nadzirati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi. Najnižjo koncentracijo takrolimusa je treba določiti približno 12 ur po uporabi zrna Modigraf, tik pred naslednjim odmerkom. V prvih dveh tednih po presaditvi priporočamo pogosto nadziranje najnižjih koncentracij, nato pa periodično med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije v krvi je treba v zgodnjem potransplantacijskem obdobju nadzirati najmanj dvakrat tedensko in nato redno med vzdrževalnim zdravljenjem. Najnižje koncentracije takrolimusa v krvi je treba skrbno nadzirati tudi, ko se pojavijo klinični znaki toksičnosti ali akutne zavrnitve, po zamenjavi zrna Modigraf s kapsulami Prograf, prilagoditvah odmerka, spremembah imunosupresivnega režima ali ob sočasni uporabi učinkovin, ki lahko spremenijo koncentracije takrolimusa v polni krvi (glejte poglavje 4.5). Pogostnost

nadziranja koncentracije v krvi mora temeljiti na kliničnih potrebah. Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom, zato lahko po prilagoditvi odmerka zdravila Modigraf do vzpostavitve ciljnega stanja dinamičnega ravnovesja traja več dni (glejte poglavje 5.2).

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je mogoče večino bolnikov uspešno nadzirati, če je najnižja koncentracija takrolimusa v krvi vzdrževana pod 20 ng/ml. Pri tolmačenju koncentracije v polni krvi je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje. V klinični praksi so bile najnižje koncentracije v polni krvi v zgodnjem obdobju po presaditvi pri prejemnikih jeter na splošno od 5 do 20 ng/ml in pri prejemnikih ledvice ali srca od 10 do 20 ng/ml. Med poznejšim vzdrževalnim zdravljenjem so bile koncentracije v krvi pri prejemnikih jeter, ledvic ali srca na splošno od 5 do 15 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Za ohranitev najnižje koncentracije v krvi znotraj priporočenega ciljnega območja utegne biti pri bolnikih s hudo okvaro jeter potrebno zmanjšanje odmerka.

Okvara ledvic

Delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko takrolimusa (glejte poglavje 5.2), zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar je zaradi nefrotoksičnega potenciala takrolimusa priporočljivo skrbno nadziranje delovanja ledvic (vključno z rednim določanjem koncentracije kreatinina v serumu, izračunavanjem očistka kreatinina in nadziranjem izločanja urina).

Rasa

Pri bolnikih črne rase bodo za doseg enakovrednih najnižjih koncentracij morda potrebni višji odmerki takrolimusa kot pri bolnikih kavkazijskega porekla.

Spol

Ni dokazov, da bi bili pri bolnikih moškega in ženskega spola potrebni različni odmerki za doseg enakovrednih najnižjih koncentracij.

Starejši ljudje

Trenutno ni dokazov, da bi bila pri starejših ljudeh potrebna prilagoditev odmerjanja.

Pediatrična populacija

Na splošno potrebujejo pediatrični bolniki za doseg podobnih koncentracij v krvi od 1,5 do 2-krat večje odmerke kot odrasli.

Način uporabe

Zdravljenje s takrolimusom se praviloma začne peroralno. Če je potrebno, je mogoče v vodi suspendirana zrnca Modigraf aplicirati po nazogastrični sondi.

Priporočeno je, da bolnik peroralni dnevni odmerek zdravila Modigraf vzame v dveh deljenih odmerkih (npr. zjutraj in zvečer).

Za doseg največje absorpcije je treba zdravilo zrnca Modigraf praviloma jemati na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred ali 2 do 3 ure po jedi (glejte poglavje 5.2).

Potrebni dnevni odmerek se preračuna iz bolnikove telesne mase, in tako, da se uporabi najmanjše možno število vrečk. Za pripravo suspenzije v kozarcu je treba uporabiti 2 ml vode (pri sobni temperaturi) na 1 mg takrolimusa (skupno največ do 50 ml, odvisno od bolnikove telesne mase). Ne uporabljajte materialov, ki vsebujejo polivinilklorid (PVC) (glejte poglavje 6.2). V vodo dodajte zrnca in mešajte. Uporaba kakršnihkoli tekočin ali pripomočkov za praznjenje vrečk ni priporočljiva. Suspenzijo se lahko izsesa z injekcijsko brizgo ali jo bolnik zaužije neposredno. Po tem je kozarec potrebno sprati z enako količino vode in zaužiti tudi vodo, uporabljeno za spiranje. Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na takrolimus ali katerokoli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1).
Preobčutljivost na druge makrolide.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri kritično bolnih o uporabi zrnca Modigraf po začasni zamenjavi z zdravilom Prograf ali zdravilom Advagraf, podatki o varnosti niso na voljo.

Zdravila Modigraf ne smemo zamenjati z zdravilom Advagraf, ker ne moremo izključiti klinično pomembne razlike v biološki uporabnosti med zdraviloma. Opazili so napake pri uporabi zdravila, vključno z nepazljivim, nenamernim ali nenadzorovanim zamenjevanjem zdravil s takrolimusom v farmacevtskih oblikah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem. Pri tem so se pojavili resni neželeni učinki, vključno z zavrnitvijo presadke, ali drugi neželeni učinki, ki bi lahko bili posledica premajhne ali prevelike izpostavljenosti takrolimusu. Bolniki morajo ves čas jemati zdravilo s takrolimusom v isti farmacevtski obliki z ustreznim dnevnim režimom odmerjanja. Sprememba farmacevtske oblike zdravila ali režima odmerjanja lahko poteka le pod strogim nadzorom zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

V začetnem obdobju po presaditvi je treba rutinsko nadzirati naslednje parametre: krvni tlak, EKG, nevrološko stanje in stanje vida, koncentracijo glukoze na tešče, elektrolite (zlasti kalij), teste delovanja jeter in ledvic, hematološke parametre, koagulacijske vrednosti in koncentracijo beljakovin v plazmi. Če se pojavijo klinično pomembne spremembe, je treba razmisliti o prilagoditvi imunosupresivne sheme.

Učinkovine z možnim medsebojnim delovanjem

Zaviralci ali induktorji CYP3A4 se smejo sočasno s takrolimusom jemati le po posvetu z zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki, saj obstaja tveganje za medsebojno delovanje zdravil, zaradi katerega lahko pride do resnih neželenih učinkov, vključno z zavrnitvijo ali toksičnostjo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba takrolimusa z zaviralci CYP3A4 lahko zviša njegove koncentracije v krvi, kar lahko povzroči resne neželene učinke, vključno z nefrotoksičnostjo, nevrotoksičnostjo in podaljšanjem intervala QT. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itakonazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin, klaritromicin in josamicin) in takrolimusa. Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi ledvično funkcijo, EKG, vključno z intervalom QT, in klinično stanje bolnika. Odmerek je treba prilagoditi na osnovi posameznega primera vsakega bolnika. Ob začetku zdravljenja je lahko potrebno takojšnje zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z zaviralci CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, kar privede do supraterepevtskih koncentracij takrolimusa v krvi, zato sta potrebna pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba takrolimusa z induktorji CYP3A4 lahko zniža njegove koncentracije v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presadke. Priporoča se izogibanje sočasnemu jemanju takrolimusa z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin in karbamazepin). Če je sočasno jemanje neizogibno, mora zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki pogosto spremljati koncentracije takrolimusa v krvi, s čimer je treba začeti v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja zdravil, in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa, da se zagotovi vzdrževanje nespremenjene izpostavljenosti takrolimusu. Pozorno je treba spremljati tudi delovanje presadke (glejte poglavje 4.5).

Prekinitev zdravljenja z induktorji CYP3A4 lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa, kar privede do supraterepevtskih koncentracij takrolimusa v krvi, zato je potrebno pozorno spremljanje in nadzor zdravnika specialista za zdravljenje bolnikov s presadki.

P-glikoprotein

Pri sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, ki zavirajo P-glikoprotein, je potrebna previdnost, saj lahko pride do zvišanja koncentracij takrolimusa. Skrbno je treba spremljati koncentracijo takrolimusa v polni krvi in bolnikovo klinično stanje. Morda bo treba prilagoditi odmere takrolimusa (glejte poglavje 4.5).

Zdravila rastlinskega izvora

Med jemanjem zdravila Modigraf bolniki ne smejo uporabljati zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali zdravil rastlinskega izvora. Obstaja namreč nevarnost za medsebojno delovanje, ki zniža koncentracijo takrolimusa v krvi in zmanjša njegov klinični učinek ali zviša koncentracijo takrolimusa v krvi in tveganje za njegovo toksičnost (glejte poglavje 4.5).

Drugo medsebojno delovanje

Kombinirani uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogniti; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zaužitju velikih količin kalija ali diuretikom, ki zadržujejo kalij, se je treba izogniti (glejte poglavje 4.5).

Določene kombinacije takrolimusa z zdravili, za katere je znano, da imajo nevrotoksične učinke, lahko povečajo tveganje za te učinke (glejte poglavje 4.5).

Cepljenje

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Nefrotoksičnost

Takrolimus lahko pri bolnikih po presaditvi povzroči okvaro ledvične funkcije. Akutna ledvična okvara lahko brez aktivne intervencije napreduje do kronične ledvične okvare. Bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo je treba pozorno spremljati, saj bo odmerek takrolimusa morda treba zmanjšati. Tveganje za nefrotoksičnost je lahko večje, če se takrolimus jemlje sočasno z zdravili, povezanimi z nefrotoksičnostjo (glejte poglavje 4.5). Izogibati se je treba sočasni uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Ko je sočasno jemanje neizogibno, je treba pozorno spremljati najnižjo koncentracijo takrolimusa v krvi in ledvično funkcijo ter zmanjšati odmerek, če pride do nefrotoksičnosti.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o perforaciji prebavil. Ker je perforacija prebavil medicinsko pomemben dogodek, ki lahko privede do življenjsko nevarnega ali resnega stanja, je pri pojavu simptomov ali znakov potrebno nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje.

Ker se lahko koncentracija takrolimusa v krvi med obdobji driske močno spremeni, je med takšnimi obdobji priporočljivo dodatno nadziranje koncentracije takrolimusa.

Srčne bolezni

Ventrikularno hipertrofijo ali hipertrofijo septuma, opisani kot kardiomiopatije, so opazili v redkih primerih. Večina primerov je bila reverzibilna in se je pojavila v primerih, ko je bila najnižja koncentracija takrolimusa v krvi veliko višja, kot je priporočena najvišja raven. Drugi dejavniki, za katere je ugotovljeno, da povečujejo tveganje za te klinične motnje, so obstoječa bolezen srca, jemanje kortikosteroidov, hipertenzija, moteno delovanje ledvic ali jeter, okužbe, preobremenitev s tekočino in edemi. Glede na to je treba zelo ogrožene bolnike, še posebej male otroke in tiste, ki se zdravijo z intenzivno imunosupresijo, nadzorovati s preiskavami, kot sta ehokardiografija ali EKG, in sicer pred

presaditvijo in po njej (npr. uvodoma po 3 mesecih in potem pri 9–12 mesecih). Če se pojavijo nenormalnosti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka zdravila Modigraf ali o prehodu na drugo imunosupresivno zdravilo. Takrolimus lahko podaljša interval QT in lahko povzroči *Torsades de pointes*. Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšan interval QT, vključno z bolniki, ki imajo podaljšani QT interval v anamnezi ali družinski anamnezi, kongestivno srčno popuščanje, bradiaritmije in elektrolitsko neravnovesje. Previdnost je tudi potrebna pri bolnikih, ki imajo diagnosticiran ali pri njih obstaja sum na prirojen podaljšan QT sindrom, pri bolnikih, s pridobljenim podaljšanjem QT intervalom, ali bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšujejo QT interval, izzovejo neravnovesje elektrolitov ali pa so znana, da vplivajo na izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavje 4.5).

Limfoproliferativna in maligna obolenja

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o pojavu z Epstein-Barr virusom (EBV) povezanih limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih obolenj, vključno s kožnimi raki in Kaposijevim sarkomom (glejte poglavje 4.8).

Pri kombiniranem zdravljenju z imunosupresivi, npr. sočasna uporaba antilimfocitnih protiteles (npr. baziliksimumab, daclizumab), se tveganje za pojav z EBV povezanih limfoproliferativnih bolezni poveča. Poročali so, da pri EBV-VCA (antigen virusne kapside) negativnih bolnikih obstaja večje tveganje za razvoj limfoproliferativnih bolezni. Pri tej skupini bolnikov je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Modigraf treba izvesti serološko testiranje na EBV-VCA. Med zdravljenjem je priporočljivo skrbno nadziranje z EBV-PCR. Pozitiven EBV-PCR lahko traja mesece in sam po sebi ni kazalec limfoproliferativne bolezni ali limfoma.

Pri bolnikih, ki so prejeli takrolimus, so poročali o Kaposijevem sarkomu, vključno s primeri z agresivno obliko bolezni in smrtnimi izidi. V nekaterih primerih so po zmanjšanju intenzivnosti imunosupresivnega zdravljenja opazili regresijo Kaposijevega sarkoma.

Enako kot pri drugih imunosupresivih obstaja potencialno tveganje za maligne kožne spremembe, zato je treba izpostavljenost sončni in ultravijolični svetlobi omejiti: bolnik naj nosi varovalna oblačila in naj uporablja sredstvo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Tako kot pri drugih močnih imunosupresivih tudi pri tem zdravilu tveganje za sekundarnega raka ni znano.

Okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Modigraf, obstaja večje tveganje za pojav okužb, vključno z oportunističnimi okužbami (bakterijskimi, glivičnimi, virusnimi in protozojskimi), kot so okužba s citomegalovirusom (CMV), z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Pri bolnikih je tudi večje tveganje za pojav okužb z virusnim hepatitisom (na primer reaktivacija okužbe s hepatitisom B ali C ali prva okužba z njima, kot tudi s hepatitisom E, ki lahko postane kronična). Te okužbe so pogosto povezane z visoko skupno obremenitvijo z imunosupresivi in lahko vodijo do resnih ali smrtno nevarnih stanj, vključno z zavrnitvijo presadka, kar morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi in ki imajo oslabiljeno delovanje jeter ali ledvic ali nevrološke simptome. Preventiva in obvladovanje morajo biti v skladu z ustreznimi kliničnimi smernicami.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Poročali so, da se je pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, razvil sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Če se pri bolnikih, ki jemljejo takrolimus, pojavijo znaki, ki kažejo na PRES, kot so glavobol, spremenjeno duševno stanje, krči in motnje vida, je treba izvesti radiološko slikanje (npr. MRI). Če se ugotovi prisotnost PRES, je potreben ustrezen nadzor krvnega tlaka in krčev ter takojšnja prekinitev sistemske uporabe takrolimusa. Večina bolnikov si po vpeljavi ustreznih ukrepov popolnoma opomore.

Očesne bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, so poročali o očesnih motnjah, ki so včasih napredovale do izgube vida. V nekaterih primerih so poročali o prenehanju teh motenj po prehodu na drugo imunosupresivno zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo sporočiti vsako spremembo ostrine vida, spremembo barvnega vida, zamegljen vid ali izpad vidnega polja; v takšnih primerih je priporočljiva takojšnja obravnava in napotitev k oftalmologu, če je potrebno.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom (HUS) in trombotično trombocitopenično purpuro (TTP))

Pri bolnikih s hemolitično anemijo, trombocitopenijo, utrujenostjo, nihajočimi nevrološkimi manifestacijami, ledvično okvaro in zvišano telesno temperaturo je treba razmisliti o diagnozi TMA, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) in hemolitično-uremičnim sindromom (HUS), ki včasih vodijo do odpovedi ledvic ali se končajo s smrtjo. Če se diagnosticira TMA, je potrebno takojšnje zdravljenje in po presoji lečečega zdravnika je treba razmisliti o prekinitvi takrolimusa.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom in trombotično trombocitopenično purpuro).

Čista aplazija eritrocitov

Pri bolnikih, ki so se zdravili s takrolimusom, so poročali o primerih čiste aplazije eritrocitov (PRCA-pure red cell aplasia). Pri vseh bolnikih so bili prisotni dejavniki tveganja za čisto aplazijo eritrocitov, kot so okužba s parvovirusom B19, druga bolezen ali sočasno jemanje zdravil, povezanih s PRCA.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih nekavkazijskega porekla in bolnikih z večjim imunološkim tveganjem (npr. retransplantacija, dokaz panelnih reaktivnih protiteles (PRA)) je izkušenj malo.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

Ker zrnca Modigraf vsebujejo laktozo, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Presnovno medsebojno delovanje

Presnova sistemsko razpoložljivega takrolimusa poteka z jetrnim CYP3A4. Obstajajo tudi dokazi o gastrointestinalni presnovi s CYP3A4 v črevesni steni. Sočasna uporaba zdravil ali zdravil rastlinskega izvora, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo takrolimusa in zviša ali zniža njegovo koncentracijo v krvi. Prekinitev zdravljenja s takšnimi zdravili ali zdravili rastlinskega izvora lahko na podoben način vpliva na hitrost presnove takrolimusa in posledično na njegove koncentracije v krvi.

Farmakokinetične študije so pokazale, da je zvišanje koncentracij takrolimusa v krvi ob sočasnem jemanju z zaviralci CYP3A4 v glavnem posledica večje biološke uporabnosti peroralnega takrolimusa zaradi zaviranja gastrointestinalne presnove. Učinek na jetrni očistek je manj izrazit.

Zelo priporočljivo je, da koncentracijo takrolimusa v krvi in delovanje presadka, podaljšanje intervala QT (s pomočjo EKG), ledvično funkcijo in druge neželene učinke, vključno z nevrotoksičnostjo, skrbno nadzira zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, kadarkoli se sočasno uporabljajo učinkovine, ki lahko spremenijo presnovo CYP3A4, in po potrebi prilagodi ali prekine odmerek takrolimusa, da bi se ohranila približno enaka izpostavljenost takrolimusu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Bolnike je treba na podoben način pozorno spremljati, ko takrolimus jemljejo sočasno z več učinkovinami, ki vplivajo na CYP3A4, saj se vplivi na izpostavljenost takrolimusu lahko povečajo ali izničijo.

Zdravila, ki vplivajo na presnovo takrolimusa, so navedena v spodnji preglednici. Primeri medsebojnega delovanja zdravil niso vseobsežni ali celoviti, zato je ob sočasnem jemanju takrolimusa s posameznim zdravilom treba preveriti povzetek glavnih značilnosti zadevnega zdravila in se seznaniti z informacijami, povezanimi s presnovno potjo, medsebojnim delovanjem, morebitnimi tveganji, ter z informacijami glede določenih ukrepov, ki jih je treba sprejeti glede sočasnega jemanja zdravil.

Zdravila, ki vplivajo na takrolimus

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
Grenivka ali sok grenivke	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter poveča tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4].	Ne jejte grenivke oziroma ne pijte soka grenivke.
Ciklosporin	Zviša lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki.	Izogibati se je treba sočasnemu uporabi ciklosporina in takrolimusa [glejte poglavje 4.4].
Zdravila, za katera je znano, da imajo nefrotoksične ali nevrotoksične učinke: aminoglikozidi, zaviralci giraze, vankomicin, sulfametoksazol + trimetoprim, nesteroidna protivnetna zdravila, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet.	Krepijo lahko nefrotoksične ali nevrotoksične učinke takrolimusa.	Izogibati se je treba sočasnemu uporabi takrolimusa z zdravili, za katera je znano, da imajo nefrotoksične učinke. Če je sočasno jemanje neizogibno, spremljajte ledvično funkcijo in druge neželene učinke in po potrebi prilagodite odmerke takrolimusa.
Močni zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. telitromicin, troleandomicin, klaritromicin, josamicin), zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), zaviralci proteaze HCV (npr. telaprevir, boceprevir ter kombinacija ombitasvirja in paritaprevirja z ritonavirjem, ko se uporablja z dasabuvirjem ali brez njega), nefazodon, farmakokinetični ojačevalci kobicistat ter zaviralca kinaze idelalisib in ceritinib. Močne interakcije so opazili tudi z makrolidnim antibiotikom eritromicinom.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT), zaradi česar je potrebno pozorno spremljanje [glejte poglavje 4.4] Do hitrih in močnih zvišanj koncentracij takrolimusa lahko pride v 1–3 dneh po sočasnem jemanju kljub takojšnjemu zmanjšanju odmerka takrolimusa. Skupna izpostavljenost takrolimusu se lahko poveča > 5-krat. Če se sočasno uporabljajo kombinacije z ritonavirjem, se lahko izpostavljenost takrolimusu poveča > 50-krat. Pri skoraj vseh bolnikih je	Priporočila se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje močnega zaviralca CYP3A4 neizogibno, je morda treba na dan, ko se začne dajati močan zaviralec CYP3A4, izpustiti odmerek takrolimusa. Dajanje takrolimusa v zmanjšanem odmerku nadaljujte naslednji dan na podlagi koncentracije takrolimusa v krvi. Spreminjanje odmerka takrolimusa in/ali pogostnosti jemanja odmerkov je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
	lahko potrebno zmanjšanje odmerka takrolimusa, prav tako je lahko potrebna začasna prekinitev jemanja takrolimusa. Vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi je lahko prisoten nekaj dni po zaključku sočasnega jemanja zdravil.	spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 in po njem. Po zaključku zdravljenja je treba določiti ustrezen odmerek in pogostnost jemanja takrolimusa na podlagi koncentracij takrolimusa v krvi. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Zmerni ali šibki zaviralci CYP3A4: antimikotiki (npr. flukonazol, izavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidni antibiotiki (npr. azitromicin), zaviralci kalcijevih kanalov (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir proti virusu HCV, letermovir proti virusu CMV ter zaviralci tirozin-kinaze nilotinib, krizotinib, imatinib in (kitajska) zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo izvlečke <i>Schisandre sphenanthere</i> .	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4]. Pride lahko do hitrega zvišanja koncentracije takrolimusa.	Pogosto spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi, s čimer začnete v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja. Po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
<i>In vitro</i> so se kot možni zaviralci presnove takrolimusa izkazale naslednje snovi: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT) [glejte poglavje 4.4].	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, EKG za podaljšanje intervala QT in druge neželene učinke.
Močni induktorji CYP3A4: rifampicin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan ali šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>).	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev [glejte poglavje 4.4]. Največji vpliv na koncentracije takrolimusa v krvi se lahko doseže v 1–2 tednih po sočasnem jemanju zdravil. Vpliv je lahko prisoten 1–2 tedna po zaključku zdravljenja.	Priporočila se izogibanje sočasnemu jemanju. Če je sočasno jemanje neizogibno, je pri bolnikih lahko potrebno povečanje odmerka takrolimusa. Spreminjanje odmerka takrolimusa je treba prilagoditi posameznemu bolniku in glede na najnižje koncentracije takrolimusa, kot je primerno. Koncentracije je treba oceniti ob začetku zdravljenja, jih med zdravljenjem pogosto

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
		spremljati (začeti je treba v nekaj prvih dneh sočasnega jemanja) ter znova oceniti ob zaključku zdravljenja z induktorjem CYP3A4 in po njem. Po zaključku jemanja induktorja CYP3A4 bo odmerik takrolimusa morda treba postopoma prilagoditi. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Zmerni induktorji CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; šibki induktorji CYP3A4: flukloksacilin	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev <i>[glejte poglavje 4.4]</i> .	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerik takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kaspofungin	Lahko zmanjša najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in poveča tveganje za zavrnitev. Mehanizem interakcije ni bil potrjen.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerik takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Kanabidiol (zaviralec P-gp)	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola so poročali o zvišanih ravneh takrolimusa v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-glikoproteina, kar vodi do povečane biološke uporabnosti takrolimusa.	Pri sočasni uporabi takrolimusa in kanabidiola je potrebna previdnost; bolnika je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov. Treba je spremljati najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagoditi odmerik takrolimusa <i>[glejte poglavji 4.2 in 4.4]</i> .
Zdravila, za katera je znano, da imajo veliko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, peroralni antikoagulant ali peroralni antidiabetiki.	Takrolimus se močno veže na beljakovine v plazmi. Upoštevati je treba morebitno medsebojno delovanje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da imajo veliko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerik takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> .
Propulzivi: metoklopramid, cimetidin in magnezijev/aluminijev hidroksid.	Zvišajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za resne neželene učinke (npr. nevrotoksičnost, podaljšanje intervala QT).	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi zmanjšajte odmerik takrolimusa <i>[glejte poglavje 4.2]</i> . Pozorno spremljajte ledvično funkcijo, podaljšanje intervala QT z EKG-jem in druge

Razred ali ime zdravila/učinkovine	Posledica medsebojnega delovanja zdravil	Priporočila glede sočasnega jemanja zdravil
		neželene učinke.
Vzdrževalni odmerki kortikosteroidov	Znižajo lahko najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi ter povečajo tveganje za zavrnitev [glejte poglavje 4.4].	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi povečajte odmerek takrolimusa [glejte poglavje 4.2]. Pozorno spremljajte delovanje presadka.
Veliki odmerki prednizolona ali metilprednizolona	Vplivajo lahko na koncentracije takrolimusa v krvi (zvišanje ali znižanje), ko se jemljejo za zdravljenje akutne zavrnitve.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa.
Zdravljenje z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili	Vpliva lahko na farmakokinetiko takrolimusa zaradi sprememb jetrne funkcije med zdravljenjem z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili, povezanim z očiščkom virusa hepatitisa C. Pride lahko do znižanja koncentracij takrolimusa v krvi. Vendar lahko zaviralni potencial CYP3A4 nekaterih neposredno delujočih protivirusnih zdravil izniči ta učinek ali povzroči zvišane koncentracije takrolimusa v krvi.	Spremljajte najnižje koncentracije takrolimusa v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek takrolimusa, da zagotovite nadaljnjo učinkovitost in varnost.

Sočasna uporaba takrolimusa in zaviralca tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR) (npr. sirolimus, everolimus) lahko poveča tveganje za trombotično mikroangiopatijo (vključno s hemolitično-uremičnim sindromom in trombotično trombocitopenično purpuro) (glejte poglavje 4.4).

Izogibati se je treba vnosu velikih količin kalija in uporabi diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), saj je zdravljenje s takrolimusom lahko povezano s hiperkaliemijo ali lahko poslabša predhodno obstoječo hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Potrebna je previdnost, če se takrolimus jemlje sočasno z ostalimi učinkovinami, ki povečajo nivo serumskega kalija, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je trimetoprim, kot tudi amilorid, poznan kot diuretik, ki varčuje s kalijem. Priporoča se skrbno spremljanje nivoja serumskega kalija.

Vpliv takrolimusa na presnovo drugih zdravil

Takrolimus je znan zaviralec CYP3A4, zato lahko njegova sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4, vpliva na presnovo takšnih zdravil.

Pri sočasni uporabi takrolimusa se razpolovni čas ciklosporina podaljša. Poleg tega se lahko pojavijo sinergistični/aditivni nefrotoksični učinki. Zato kombinirana uporaba ciklosporina in takrolimusa ni priporočljiva; pri bolnikih, ki so prej dobivali ciklosporin, je treba takrolimus uporabiti previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dokazano je, da takrolimus zvišuje koncentracijo fenitoina v krvi.

Takrolimus lahko zmanjša očistek steroidnih kontraceptivov in tako povzroči večjo izpostavljenost hormonom. Zato je pri odločanju za kontracepcijsko zaščito potrebna posebna previdnost.

O interakcijah med takrolimusom in statini je na voljo malo podatkov. Klinični podatki kažejo, da sočasna uporaba takrolimusa v glavnem ne spremeni farmakokinetike statinov.

Podatki, zbrani na živalih, kažejo, da bi takrolimus lahko zmanjšal očistek in podaljšal razpolovni čas pentobarbitala in fenazona.

Mikofenolna kislina; previdnost je potrebna pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s ciklosporinom, ki ovira enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, na takrolimus, ki tega učinka nima, kajti takšen prehod lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zdravila, ki ovirajo enterohepatično kroženje mikofenolne kisline, lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo in učinkovitost mikofenolne kisline. V primeru prehoda s ciklosporina na takrolimus ali obratno je lahko ustrezno terapevtsko spremljanje mikofenolne kisline.

Imunosupresivi lahko poslabšajo odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s takrolimusom lahko manj učinkovito. Izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pri ženskah kažejo, da takrolimus prehaja skozi placento. Pri novorojenčku obstaja tveganje za hiperkaliemijo (npr. pojavnost 7,2 % pri novorojenčkih, tj. 8 od 111), ki pa se spontano normalizira. Zdravljenje s takrolimusom pride v poštev tudi pri nosečnicah, če ni varnejše alternative in če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod. V primeru izpostavljenosti in utero je novorojenčka priporočljivo spremljati glede možnih neželenih učinkov takrolimusa (zlasti učinki na ledvice).

Rezultati neintervencijske študije varnosti po izdaji dovoljenja za promet (EUPAS37025)

V študiji varnosti po izdaji dovoljenja za promet so analizirali 2905 primerov nosečnosti iz mednarodnega registra presaditev za preučevanje nosečnosti (ang. Transplant Pregnancy Registry International – TPRI) za oceno rezultatov pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom (383 prospektivnih poročil, vključno z 247 bolnicami s presajeno ledvico in 136 bolnicami s presajenimi jetri), in tistih, ki so se zdravile z drugimi imunosupresivi. Rezultati študije na podlagi omejenih podatkov (289 primerov prospektivno poročenih nosečnosti, pri katerih je bila posameznica izpostavljena takrolimusu v prvem trimesečju) niso pokazali povečanega tveganja za večje malformacije. Pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom, je bila opažena večja prevalenca spontanega splava v primerjavi z ženskami, ki so se zdravile z alternativnimi imunosupresivi. Tudi pri bolnicah s presajeno ledvico je bila prevalenca preeklampsije večja pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom. Vendar na splošno ni bilo zadostnih dokazov za opredelitev tveganja za ta izida. Pri bolnicah s presajenimi jetri in ledvico, ki so bile izpostavljene takrolimusu, je bilo 45–55 % živorojenih otrok rojenih prezgodaj, pri čemer jih je 75–85 % imelo glede na svojo gestacijsko starost normalno porodno telesno maso. Podobne rezultate so opazili tudi pri drugih imunosupresivih, vendar pa je bilo dokazov, ki bi omejevali zaključke, malo.

Pri podganah in kuncih je takrolimus povzročil embriofetalne toksične učinke v odmerkih, ki so imeli toksične učinke pri materah (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatki pri ljudeh kažejo, da se takrolimus izloča v materino mleko. Ker ni mogoče izključiti škodljivih učinkov na novorojenčka, ženske med zdravljenjem s takrolimusom ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Takrolimus lahko povzroči motnje vida in nevrološke motnje. Ta učinek se lahko stopnjuje, če se takrolimus uporablja skupaj z alkoholom.

Študij o vplivu takrolimusa (Modigraf) na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Profil neželenih učinkov zdravila je pri imunosupresivih pogosto težko ugotoviti zaradi osnovne bolezni in sočasne uporabe več zdravil.

Najpogostejše (pri > 10 % bolnikov) so poročali o neželenih učinkih, kot so tremor, okvara ledvic, hiperglikemična stanja, diabetes mellitus, hiperkaliemija, okužbe, hipertenzija in nespečnost.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Tako kot med zdravljenjem z drugimi močnimi imunosupresivi bolnike tudi med zdravljenjem s takrolimusom pogosto bolj ogrožajo okužbe (virusne, bakterijske, glivične, protozojske). Potek obstoječih okužb se lahko poslabša. Pojavijo se lahko generalizirane in lokalizirane okužbe. Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, vključno z zdravilom Modigraf, so poročali o primerih okužbe s CMV, z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Bolnike, ki prejemajo imunosupresive, bolj ogroža pojav malignih obolenj. V povezavi z zdravljenjem s takrolimusom so poročali o benignih in malignih novotvorbah, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, povezanimi z EBV, kožnimi malignimi novotvorbami in Kaposijevim sarkomom.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti:	anemija, trombocitopenija, levkopenija, nenormalen izvid analize eritrocitov, levkocitoza
občasni:	koagulopatije, pancitopenija, nevtropenija, nenormalni izvidi analiz koagulacije in krvavitev, trombotična mikroangiopatija
redki:	trombotična trombocitopenična purpura, hipoprotrombinemija
neznana	
pogostnost:	čista aplazija eritrocitov, agranulocitoza, hemolitična anemija, febrilna nevtropenija

Bolezni imunskega sistema

Pri bolnikih, ki so dobivali takrolimus, so opisane alergijske in anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema

redki:	hirzutizem
--------	------------

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti:	diabetes mellitus, hiperglikemična stanja, hiperkaliemija
pogosti:	metabolična acidoza, druge nepravilnosti elektrolitov, hiponatriemija, preobremenitev s tekočino, hiperurikemija, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipokalcemija, zmanjšanje apetita, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija
občasni:	dehidracija, hipoglikemija, hipoproteinemija, hiperfosfatemija

Psihiatrične motnje

zelo pogosti:	nespečnost
pogosti:	zmedenost in dezorientiranost, depresija, simptomi anksioznosti, halucinacije, duševne motnje, potrnost, motnje razpoloženja, nočne more

občasni: psihotična motnja

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol, tremor
pogosti: bolezni živčevja, epileptični napadi, motnje zavesti, periferne nevropatije, omotica, parestezije in disestezije, motena sposobnost pisanja
občasni: encefalopatija, krvavitve v osrednje živčevje in cerebrovaskularni incidenti, koma, motnje govora in jezika, paraliza in pareza, amnezija
redki: hipertonijska
zelo redki: miastenija
neznana
pogostnost: posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES)

Očesne bolezni

pogosti: očesne bolezni, zamegljen vid, fotofobija
občasni: katarakta
redki: slepota
ni znano: nevropatija vidnega živca

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: tinitus
občasni: hipakuza
redki: nevrosenzorična naglušnost
zelo redki: okvara sluha

Srčne bolezni

pogosti: ishemična bolezen koronarnih arterij, tahikardija
občasni: srčno popuščanje, ventrikularne aritmije in zastoji srca, supraventrikularne aritmije, kardiomiopatije, ventrikularna hipertrofija, palpitacije
redki: perikardialni izliv
zelo redki: *Torsades de pointes*

Žilne bolezni

zelo pogosti: hipertenzija
pogosti: tromboembolični in ishemični dogodki, žilna hipotenzija, krvavitve, bolezni perifernih žil
občasni: globoka venska tromboza v udih, šok, infarkt

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: parenhimske bolezni pljuč, dispneja, plevralni izliv, kašelj, faringitis, zamašenost nosu in vnetja
občasni: dihalna odpoved, bolezni dihal, astma
redki: akutni respiratorni distresni sindrom

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska, navzea
pogosti: gastrointestinalne motnje, bruhanje, bolečine v prebavilih in trebuhu, vnetja v prebavilih, krvavitve v prebavilih, razjede in perforacije v prebavilih, ascites, stomatitis in razjede, zaprtje, dispepsija, flatulenca, napenjanje in napihnjenost, mehko blato
občasni: akutni in kronični pankreatitis, paralitični ileus, gastroezofagealna refluksna bolezen, okvarjeno praznjenje želodca
redki: psevdocista pankreasa, subileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: bolezni žolčevoda, okvara jetrnih celic in hepatitis, holestaza in zlatenica
redki: venookluzivna bolezen jeter, tromboza jetrne arterije

zelo redki: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

pogosti: izpuščaj, srbenje, alopecija, akne, močnejše znojenje
občasni: dermatitis, fotosenzibilnost
redki: toksična epidermalna nekroliza (Lyellova bolezen)
zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgiya, bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v okončini
občasni: težave s sklepi
redki: zmanjšanje gibljivosti

Bolezni sečil

zelo pogosti: okvara ledvic
pogosti: odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, toksična nefropatija, nekroza ledvičnih tubulov, motnje v delovanju sečil, oligurija, motnje v mehurju in sečnici
občasni: hemolitično-uremični sindrom, anurija
zelo redki: nefropatija, hemoragični cistitis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: dismenoreja in krvavitev iz maternice

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: vročinska stanja, bolečine in nelagodje, astenična stanja, edemi, moteno zaznavanje telesne temperature
občasni: gripi podobna bolezen, občutek živčnosti, nenormalno počutje, odpoved več organov, občutek tiščanja v prsih, intoleranca vročine
redki: padec, razjeda, tiščanje v prsih, žeja
zelo redki: povečanje maščobnega tkiva

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

pogosti: primarna disfunkcija presadka

Preiskave

zelo pogosti: nenormalne vrednosti testov delovanja jeter
pogosti: zvišanje alkalne fosfataze v krvi, povečanje telesne mase
občasni: zvišanje amilaze, nenormalni izvidi preiskave EKG, nenormalni izvidi srčne frekvence in ritma, hujšanje, zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
zelo redki: nenormalen ehokardiogram, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolečina v okončini je bila opisana v številnih objavljenih poročilih o primerih kot del bolečinskega sindroma, izzvanega z zaviralci kalcinevrina (CIPS - *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*). Ta se tipično pojavi kot obojestranska in simetrična, huda, ascendentna bolečina v spodnjih okončinah ter je lahko povezana s supratrapevtsko koncentracijo takrolimusa. Sindrom se lahko odzove na zmanjšanje odmerka takrolimusa. V nekaterih primerih je bil potreben prehod na drugo imunosupresivno zdravljenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o več primerih naključnega prevelikega odmerjanja takrolimusa. Med simptomi so bili tremor, glavobol, navzea in bruhanje, okužbe, urtikarija, letargija in zvišanja ravni sečnine v krvi, kreatinina v serumu in alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za takrolimus ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uporabiti splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Glede na veliko molekulsko maso, slabo vodotopnost in izdatno vezavo na eritrocite in beljakovine v plazmi je mogoče pričakovati, da se takrolimus ne bo dializiral. Pri posameznih bolnikih z zelo visoko koncentracijo v plazmi sta toksične koncentracije učinkovito znižali hemofiltracija ali hemodiafiltracija. Pri peroralni intoksikaciji lahko pomaga izpiranje želodca in/ali uporaba adsorbentov (npr. aktivnega oglja), če so uporabljeni kmalu po zaužitju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD02

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Kaže, da učinke takrolimusa na molekulski ravni sproži vezava na citosolno beljakovino (FKBP12), ki je odgovorna za njegovo znotrajcelično kopičenje. Kompleks FKBP12-takrolimus se specifično in kompetitivno veže na kalcinevrin in ga zavre. To povzroči od kalcija odvisno zavrtje poti prenosa signalov v celicah T in tako prepreči transkripcijo posebne skupine limfokinskih genov.

Takrolimus je izredno močan imunosupresiv in njegovo delovanje je dokazano v poskusih *in vitro* in *in vivo*.

Takrolimus še posebej zavira nastajanje citotoksičnih limfocitov, ki so predvsem odgovorni za zavrnitev presadkov. Takrolimus zavira aktivacijo celic T in od celic T pomagalk odvisno proliferacijo celic B, pa tudi nastajanje limfokinov (npr. interleukin-2, -3 in γ -interferon) ter izražanje receptorja za interleukin-2.

Objavljene študije o klinični učinkovitosti in varnosti jemanja takrolimusa dvakrat dnevno pri primarnih presaditvah drugih organov

V objavljenih prospektivnih študijah so takrolimus v peroralni obliki (Prograf kapsule) raziskovali kot primarni imunosupresiv pri približno 175 bolnikih po presaditvi pljuč, 475 bolnikih po presaditvi pankreasa in 630 bolnikih po presaditvi črevesa. V celoti so bile varnostne značilnosti takrolimusa v peroralni obliki v teh objavljenih študijah podobne tistemu, kar je znano iz velikih študij, v katerih so takrolimus v peroralni obliki uporabljali kot primarno zdravljenje po presaditvi jeter, ledvic in srca. Rezultati o učinkovitosti iz največjih študij za vsako indikacijo so povzeti spodaj.

Presaditev pljuč

Vmesna analiza novejših multicentričnih študij obravnava 110 bolnikov, ki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na takrolimus ali ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku od 0,01 do 0,03 mg/kg/dan, ter peroralni takrolimus, ki je bil uporabljen v odmerku od 0,05 do 0,3 mg/kg/dan. V prvem letu po presaditvi so imeli prejemniki takrolimusa manjšo incidenco akutnih zavrnitvenih epizod (11,5 %) in kronične zavrnitve, sindroma obliteracijskega bronhiolitisa (2,86 %), kot prejemniki ciklosporina, pri katerih sta bila ta deleža 22,6 % oz. 8,57 %. Enoletno preživetje bolnikov je bilo v skupini s takrolimusom 80,8 % in v skupini s ciklosporinom 83 %.

Druga randomizirana študija je primerjala 66 bolnikov na takrolimusu s 67 bolniki na ciklosporinu. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,025 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku 0,15 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 10 do 20 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 83 % in v skupini s ciklosporinom 71 %, dveletno pa v prvi 76 % in v drugi 66 %. Številčno je bilo akutnih zavrnitvenih epizod na 100 bolnikovih dni v skupini s takrolimusom manj (0,85 epizode) kot v skupini s ciklosporinom (1,09 epizode). Obliteracijski bronhiolitis se je pojavil pri 21,7 % bolnikov v skupini s takrolimusom in pri 38,0 % bolnikov v skupini s

ciklosporinom ($p = 0,025$). S ciklosporina na takrolimus je moralo preiti statistično značilno več bolnikov ($n = 13$) kot s takrolimusa na ciklosporin ($n = 2$) ($p = 0,02$).

V dodatni študiji v dveh centrih so 26 bolnikov randomizirali na takrolimus in 24 na ciklosporin. Takrolimus je bil uveden kot stalna intravenska infuzija v odmerku 0,05 mg/kg/dan, peroralni takrolimus pa je bil uporabljen v odmerku od 0,1 do 0,3 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka, da je bila dosežena ciljna najnižja koncentracija od 12 do 15 ng/ml. Enoletno preživetje v skupini s takrolimusom je bilo 73,1 % in v skupini s ciklosporinom 79,2 %. Delež bolnikov brez akutne zavrnitve je bil v skupini s takrolimusom večji po 6 mesecih (57, % v prim. s 45,8 %) in po 1 letu po presaditvi pljuč (50 % v primerjavi s 33,3 %).

Te tri študije so pokazale podobne deleže preživetja. Incidenca akutnih zavrnitev je bila v vseh treh študijah številčno manjša s takrolimusom in v eni od teh študij so poročali o značilno manjši incidenci obliteracijskega bronhiolitisa pri uporabi takrolimusa.

Presaditev pankreasa

Multicentrična študija je zajela 205 bolnikov, pri katerih je bila hkrati narejena presaditev pankreasa in ledvice; bolnike so randomizirali na takrolimus ($n = 103$) ali na ciklosporin ($n = 102$). Uvodni peroralni odmerek takrolimusa po protokolu je bil 0,2 mg/kg/dan z nadaljnjimi prilagoditvami odmerka tako, da je bila do 5. dne dosežena ciljna najnižja koncentracija od 8 do 15 ng/ml in po 6. mesecu od 5 do 10 ng/ml. Preživetje pankreasa je bilo po 1 letu značilno boljše s takrolimusom: 91,3 % v primerjavi s 74,5 % pri ciklosporinu ($p < 0,0005$); preživetje ledvičnega presadka je bilo v obeh skupinah podobno. V celoti je 34 bolnikov prešlo s ciklosporina na takrolimus, le 6 bolnikov na takrolimusu pa je potrebovalo drugo terapijo.

Presaditev črevesa

Objavljene klinične izkušnje enega samega centra o uporabi peroralne oblike takrolimusa pri primarnem zdravljenju po presaditvi črevesa kažejo, da je bilo aktuarsko preživetje 155 bolnikov (65 samo črevo, 75 jetra in črevo, 25 multivisceralno), ki so dobivali takrolimus in prednizon, po 1 letu 75 %, po 5 letih 54 % in po 10 letih 42 %. V zgodnjih letih je bil začetni peroralni odmerek takrolimusa 0,3 mg/kg/dan. Rezultati so se v teku 11 let s povečevanjem izkušenj nenehno izboljševali. Domnevno so k izboljšanju rezultatov skozi čas pri tej indikaciji pripomogle različne inovacije, npr. postopki za zgodnje odkrivanje okužb z virusom Epstein-Barr (EBV) in CMV, prirast kostnega mozga, dodatna uporaba antagonista interleukina-2 daklizumaba, manjši začetni odmerki takrolimusa s ciljno najnižjo koncentracijo od 10 do 15 ng/ml in, v najnovejšem času, obsevanje alotransplantata.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri človeku je dokazano, da se takrolimus absorbira skozi celotna prebavila. Absorpcija razpoložljivega takrolimusa je običajno hitra.

Zrnca Modigraf so farmacevtska oblika takrolimusa s takojšnjim sproščanjem, ki se odmerja dvakrat dnevno. Po peroralnem jemanju zrnca Modigraf je najvišja koncentracija v krvi v povprečju dosežena po približno 2 do 2,5 urah.

Absorpcija takrolimusa je variabilna. Rezultati bioekvivalenčne študije z enkratnim odmerjanjem pri zdravih moških prostovoljcih so pokazali, da je biološka uporabnost zrnca Modigraf približno za 20 % večja od tiste pri kapsulah Prograf. Povprečna biološka uporabnost peroralno uporabljenega takrolimusa (raziskave so bile izvedene s farmacevtsko obliko Prograf) je od 20 do 25 % (individualni razpon pri odraslih bolnikih 6 do 43 %, pri pediatričnih bolnikih s presajenimi ledvicami pa 3 do 77 %). Pri peroralni uporabi takrolimusa po jedi se je njegova biološka uporabnost zmanjšala.

Tok žolča ne vpliva na absorpcijo takrolimusa, zato se zdravljenje z zrneci Modigraf lahko začne peroralno.

Pri nekaterih bolnikih se takrolimus absorbira nepretrgoma skozi daljše obdobje, kar se kaže v relativno ploskem absorpcijskem profilu.

Hitrost in obseg absorpcije takrolimusa sta največja na tešče. Prisotnost hrane zmanjša hitrost in obseg absorpcije takrolimusa; ta učinek je največji po zelo mastnih obrokih. Učinek obrokov, v katerih je veliko ogljikovih hidratov, je manj izrazit.

Pri stabilnih bolnikih s presajenimi jetri je bila pri peroralni uporabi takrolimusa biološka uporabnost zmanjšana, ko je bil zaužit po obroku z zmerno vsebnostjo maščob (34 % kalorij). Evidentno je bilo zmanjšanje AUC (27 %) in $C_{\max}$ (50 %) ter povečanje $t_{\max}$ (173 %) v polni krvi.

V študiji s stabilnimi bolniki po presaditvi ledvic, ki so zaužili takrolimus takoj po standardnem kontinentalnem zajtrku, je bil učinek na biološko uporabnost po peroralni aplikaciji manj izrazit.

Evidentno je bilo zmanjšanje AUC (od 2 do 12 %) in $C_{\max}$ (od 15 do 38 %) ter povečanje $t_{\max}$ (od 38 do 80 %) v polni krvi.

Obstaja močna korelacija med AUC in najnižjo koncentracijo v polni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja za zdravilo Modigraf. Kontroliranje najnižje koncentracije v polni krvi zato omogoča dobro oceno sistemske izpostavljenosti.

Porazdelitev

Porazdelitev takrolimusa po intravenski infuziji pri človeku je mogoče opisati kot dvofazno.

V sistemske obtoke se takrolimus močno veže na eritrocite, zato je porazdelitveno razmerje med koncentracijo v polni krvi in plazmi približno 20 : 1. V plazmi je takrolimus v veliki meri (> 98,8 %) vezan na plazemske beljakovine, predvsem na serumski albumin in α -1-kisli glikoprotein.

Takrolimus se izdatno porazdeli po telesu. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je glede na koncentracijo v plazmi približno 1.300 l (zdravi preiskovanci). Ustrezni podatek na podlagi polne krvi je povprečno 47,6 l.

Biotransformacija

Takrolimus se v veliki meri presnovi v jetrih, predvsem s citokromom P450-3A4 (CYP3A4) in s citokromom P450-3A5 (CYP3A5). V precejšnji meri se presnovi tudi v črevesni steni. Ugotovili so več presnovkov. Le za enega od njih so *in vitro* ugotovili, da deluje podobno imunosupresivno kot takrolimus. Ostali presnovki imajo le šibko imunosupresivno delovanje ali ga sploh nimajo. V sistemske obtoke je v nizki koncentraciji prisoten le eden od neaktivnih presnovkov. Presnovki torej ne prispevajo k farmakološkemu delovanju takrolimusa.

Izločanje

Takrolimus je učinkovina z majhnim očistkom. Pri zdravih preiskovancih je iz koncentracije v polni krvi ocenjeni povprečni celotni telesni očistek 2,25 l/uro. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri so ugotovili vrednost 4,1 l/uro, ledvicami 6,7 l/uro in srcem 3,9 l/uro. Za večji očistek po presaditvi so verjetno odgovorni dejavniki, kot so nizek hematokrit, nizka koncentracija beljakovin, zaradi česar se poveča delež nevezanega takrolimusa, in s kortikosteroidi izzvano povečanje presnove.

Razpolovni čas takrolimusa je dolg in variabilen. Pri zdravih preiskovancih je povprečni razpolovni čas v polni krvi približno 43 ur. Pri odraslih bolnikih s presajenimi jetri je bil povprečni razpolovni čas 11,7 ur in pri pediatričnih bolnikih 12,4 ure. Pri odraslih prejemnikih presajene ledvice pa je bil povprečni razpolovni čas 15,6 ur. Pri prejemnikih presadkov se zaradi povečanega očistka skrajša razpolovni čas.

Po intravenski in peroralni uporabi s ^{14}C označenega takrolimusa se je večina radioaktivnosti izločila v blatu. Približno 2 % radioaktivnosti se je izločilo v urinu. V urinu in blatu so našli manj kot 1 % nespremenjenega takrolimusa, kar kaže, da se takrolimus pred izločanjem skoraj povsem presnovi; glavna pot izločanja je žolč.

Pediatrični podatki

Pri pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je bila srednja peroralna biološka uporabnost takrolimusa (raziskave so bile izvedene s farmacevtsko obliko zrnca Modigraf) $26 \% \pm 23 \%$ (individualni razpon pri pediatričnih bolnikih s presajenimi jetri je bil 4 do 80 %). Podatki o biološki uporabnosti zdravila Modigraf pri drugih indikacijah niso na voljo.

Po peroralni uporabi (0,30 mg/kg/dan) pri pediatričnih bolnikih z jetrnim presadkom, so bile koncentracije dinamičnega ravnovesja pri večini bolnikov dosežene v treh dneh.

Pri pediatričnih bolnikih z jetrnim presadkom je bila vrednost celokupnega telesnega očistka $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg, pri pediatričnih bolnikih s presajenimi ledvicami pa $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. Pri

majhnem številu kliničnih raziskav so se pokazale velike razlike v celokupnem telesnem očistku in razpolovnem času v odvisnosti od starosti, še posebej če je šlo za obdobje zgodnjega otroštva. Povprečen razpolovni čas pri pediatričnih bolnikih s presadki je približno 12 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledvice in pankreas sta bila primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti pri podganah in pavianih. Pri podganah je takrolimus povzročil toksične učinke na živčevju in očeh. Pri kuncih so po intravenski uporabi takrolimusa opazili reverzibilne kardiotoksične učinke.

Pri nekaterih živalskih vrstah so pri uporabi takrolimusa v hitri intravenski infuziji/bolus injekciji v odmerku od 0,1 do 1,0 mg/kg opazili pojav podaljšanja QTc. Najvišje koncentracije v krvi, dosežene s temi odmerki, so bile višje od 150 ng/ml, kar je več kot 6-krat višja vrednost od povprečne najvišje koncentracije, ki je bila opažena pri uporabi zdravila Modigraf pri presaditvah v klinični praksi. Embriofetalne toksične učinke so opazili pri podganah in kuncih; omejeni so bili na odmerke, ki so povzročili izrazite toksične učinke pri samicah-materah. Pri podganah je bila reprodukcijska funkcija samic, vključno s kotenjem, okvarjena pri toksičnih odmerkih, pri mladičih pa so ugotovili manjšo telesno maso ob skotitvi, manjšo viabilnost in počasnejšo rast.

Pri podganah so opazili negativen vpliv takrolimusa na plodnost samcev; kazal se je z zmanjšanjem števila in gibljivosti semenčic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat

Hipromeloza (E464)

Premrežen natrijev karmelozat (E468)

6.2 Inkompatibilnosti

Takrolimus ni kompatibilen z umetnimi masami iz polivinilklorida (PVC). Materiali, ki se jih uporablja za pripravo in jemanje suspenzije, kot so skodelice, lončki ali cevke, ne smejo vsebovati PVC-ja.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečke so iz plasti polietilen tereftalata (PET), aluminija (Al) in polietilena.

Velikost pakiranja: kartonasta škatla s 50 vrečkami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zaradi imunosupresivnih učinkov takrolimusa se je med pripravo treba izogibati inhaliranju, neposrednemu stiku kože ali sluznic s formulacijami za injiciranje, praškom ali zrncom, ki jih vsebujejo zdravila s takrolimusom. Če pride do takšnega stika, umijte kožo in izperite prizadeto oko ali oči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo
EU/1/09/523/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15 maj 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 17 februar 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen je treba RMP predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečka vsebuje 0,2 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

50 vrečk z zrci za peroralno suspenzijo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Zrnca suspendirajte v vodi.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/523/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

modigraf 0,2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

FOLIJA VREČKE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo
takrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Astellas Pharma Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo
takrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečka vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

50 vrečk z zrci za peroralno suspenzijo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Zrnca suspendirajte v vodi.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/523/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

modigraf 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

FOLIJA VREČKE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo
takrolimus
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Astellas Pharma Europe B.V.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo **Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo** takrolimus

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Modigraf in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Modigraf
3. Kako jemati zdravilo Modigraf
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Modigraf
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Modigraf in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Modigraf vsebuje učinkovino takrolimus. Je zdravilo za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresiv). Po presaditvi organa (npr. jeter, ledvic, srca) telo poskuša zavrniti novi organ. Zdravilo Modigraf uporabljamo za obvladovanje telesnega imunskega odziva, kar omogoči, da telo sprejme presajeni organ.

Zdravilo Modigraf lahko dobite tudi zaradi zavračanja presajenih jeter, ledvic, srca ali drugega organa, oziroma če zdravila, ki ste jih jemali pred tem, niso obvladala imunskega odziva po presaditvi.

Zdravilo Modigraf se uporablja pri odraslih in otrocih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Modigraf

Ne jemljite zdravila Modigraf:

- če ste alergični na takrolimus ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na sirolimus (drugačna učinkovina, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve presajenega organa) ali na kateri koli makrolidni antibiotik (npr. eritromicin, klaritromicin, josamicin).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Modigraf se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate ali ste imeli težave z jetri,
- če imate drisko dlje kot en dan,
- če občutite močne bolečine v trebuhu z drugimi simptomi, kot so mrzlica, zvišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje ali bruhanje, ali brez njih,
- če imate spremembo električne aktivnosti srca imenovano »podaljšanje intervala QT«,
- če imate ali ste imeli poškodbo najmanjših krvnih žil, znano kot trombotična mikroangiopatija/trombotična trombocitopenična purpura/hemolitično-uremični sindrom. Povejte zdravniku, če se vam pojavijo zvišana telesna temperatura, modrice pod kožo (ki se lahko kažejo kot rdeče pike), nepojasnjena utrujenost, zmedenost, porumenelost kože ali oči, zmanjšano izločanje urina, izguba vida in epileptični napadi (glejte poglavje 4). Pri jemanju

takrolimusa skupaj s sirolimusom ali everolimusom se lahko poveča tveganje za pojav teh simptomov.

Ne jemljite nobenih zdravil rastlinskega izvora, npr. šentjanževke (*Hypericum perforatum*), in nobenih drugih izdelkov rastlinskega izvora, ker lahko vplivajo na učinkovitost in odmerek zdravila Modigraf, ki ga morate dobivati. Če ste v dvomih, se pred uporabo katerega koli izdelka ali zdravila rastlinskega izvora posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik vam bo, če bo potrebno, prilagodil odmerek zdravila Modigraf.

Redno morate biti v stiku z zdravnikom. Zdravnik vam bo od časa do časa moral narediti preiskave krvi, urina, srca in vida, da bo določil pravi odmerek zdravila Modigraf.

Med jemanjem zdravila Modigraf morate omejiti izpostavljenost soncu in ultravijoličnim (UV) žarkom, ker lahko imunosupresivi, kot je zdravilo Modigraf, povečajo tveganje za nastanek kožnega raka. V primeru izpostavljenosti soncu nosite primerna zaščitna oblačila in uporabljajte sredstva za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom:

Med pripravo se je treba izogibati neposrednemu stiku s katerim koli delom telesa, kot je koža ali oči, ali vdihavanju raztopin za injiciranje, praška ali zrnc, ki jih vsebujejo zdravila s takrolimusom. Če pride do takšnega stika, umijte kožo in izperite oči.

Druga zdravila in zdravilo Modigraf

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Jemanje zdravila Modigraf skupaj s ciklosporinom (drugo zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi) ni proporočljivo.

Če morate obiskati zdravnika, ki ni zdravnik specialist za zdravljenje bolnikov s presadki, ga obvestite, da jemljete takrolimus. Zdravnik se bo glede predpisovanja drugega zdravila, s katerim bi se lahko koncentracija takrolimusa v vaši krvi zvišala ali znižala, morda moral posvetovati s zdravnikom specialistom za zdravljenje bolnikov s presadki.

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila Modigraf v krvi, pa tudi jemanje zdravila Modigraf lahko vpliva na koncentracijo drugih zdravil v krvi, zato utegne biti potrebna prekinitev, povečanje ali zmanjšanje odmerka zdravila Modigraf.

Pri nekaterih bolnikih so se med jemanjem drugih zdravil zvišale koncentracije takrolimusa v krvi. To lahko povzroči resne neželene učinke, kot so težave z ledvicami, težave z živčnim sistemom in motnje srčnega ritma (glejte poglavje 4).

Učinek na koncentracije zdravila Modigraf v krvi se lahko pojavi kmalu po začetku uporabe drugega zdravila, zato je potrebno stalno spremljanje koncentracije zdravila Modigraf v krvi v prvih nekaj dneh uporabe drugega zdravila ter pogosto spremljanje med nadaljevanjem zdravljenja z drugim zdravilom. Nekatera druga zdravila lahko povzročijo znižanje koncentracij takrolimusa v krvi, kar lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete ali ste v zadnjem času jemali zdravila, kot so:

- protiglivična zdravila in antibiotiki, zlasti t. i. makrolidni antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, npr. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, klotrimazol, izavukonazol, mikonazol, kaspofungin, telitromicin, eritromicin, klaritromicin, josamicin, azitromicin, rifampicin, rifabutin, izoniazid in flukloksacilin,
- letermovir, ki se uporablja za preprečevanje bolezni, povzročene s CMV (humanim citomegalovirusom),
- zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir, nelfinavir, sakvinavir), ojačevalno zdravilo kobicistat in kombinirane tablete ali zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV,

- zaviralci proteaz HCV (npr. telaprevir, boceprevir, kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z dasabuvirjem ali brez njega, elbasvir/grazoprevir in glekaprevir/pibrentasvir), ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s hepatitisom C,
- nilotinib in imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid ali mitotan (ki se uporabljajo za zdravljenje določenih vrst raka),
- mikofenolna kislina, ki se uporablja za zavrtje imunskega sistema za preprečevanje zavrnitve presadkov,
- zdravila za zdravljenje želodčne razjede in refluksa kislega želodčnega soka (npr. omeprazol, lansoprazol ali cimetidin),
- antiemetiki, ki se uporabljajo za zdravljenje siljenja na bruhanje in bruhanja (npr. metoklopramid),
- cisaprid ali antacid magnezijev/aluminijev hidroksid, ki ju uporabljamo pri zdravljenju zgage,
- kontracepcijske tablete, hormonska zdravljenja z etinilestradiolom ali hormonska zdravljenja z danazolom,
- zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju visokega krvnega tlaka ali težav s srcem (npr. nifedipin, nikardipin, diltiazem in verapamil),
- antiaritmična zdravila (amiodaron), ki se uporabljajo za zdravljenje aritmij (neenakomerno bitje srca),
- zdravila, ki so znana kot "statini" in jih uporabljamo pri zdravljenju zvišanega holesterola in trigliceridov,
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki jih uporabljamo pri zdravljenju epilepsije,
- metamazol, ki se uporablja za zdravljenje bolečin in zvišane telesne temperature,
- kortikosteroida prednizolon in metilprednizolon, ki spadata v skupino kortikosterooidov, ki se uporabljajo za zdravljenje vnetij ali za zaviranje imunskega sistema (npr. pri zavrnitvi presadka),
- nefazodon, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije,
- zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*) ali izvlečke *Schisandre sphenanthere*,
- kanabidiol (ki se med drugim uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov).

Zdravniku povejte, če prejemate zdravljenje za hepatitis C. Zdravljenje z zdravili za hepatitis C lahko spremeni jetrno funkcijo in vpliva na koncentracije takrolimusa v krvi. Glede na predpisana zdravila za hepatitis C se koncentracije takrolimusa v krvi lahko znižajo ali zvišajo. Zdravnik bo morda moral pozorno spremljati koncentracije takrolimusa v krvi in ustrezno prilagoditi odmerke zdravila Modigraf, ko začnete zdravljenje za hepatitis C.

Povejte zdravniku, če ste jemali ali morate jemati ibuprofen (uporablja se za zdravljenje zvišane telesne temperature, vnetja in bolečine), antibiotike (kotrimoksazol, vankomicin ali aminoglikozidni antibiotiki, kot je gentamicin), amfotericin B (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb) ali protivirusna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje virusnih okužb, npr. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Če se ta zdravila jemljejo skupaj z zdravilom Modigraf, se lahko poslabšajo težave z ledvicami ali živčevjem.

Povejte zdravniku, če jemljete sirolimus ali everolimus. Če se takrolimus jemlje skupaj s sirolimusom ali everolimusom, se lahko poveča tveganje za razvoj trombotične mikroangiopatije, trombotične trombocitopenične purpure in hemolitično-uremičnega sindroma (glejte poglavje 4).

Zdravnik mora tudi vedeti, če med jemanjem zdravila Modigraf jemljete dodatke kalija, določene diuretike, ki se uporabljajo pri srčnem popuščanju, hipertenziji ali bolezni ledvic, (npr. amilorid, triamteren ali spironolakton), antibiotike trimetoprim ali kotrimoksazol, ki lahko povišajo nivoje kalija v vaši krvi, nesteroidna protivnetna zdravila (t. i. NSAID, npr. ibuprofen), ki se uporabljajo pri zvišani telesni temperaturi, vnetju in bolečinah, antikoagulate (sredstvo za preprečevanje ali zaviranje strjevanja krvi) ali peroralna zdravila za diabetes.

Če morate opraviti cepljenje s katerikoli cepivom, to prej povejte zdravniku.

Zdravilo Modigraf skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Modigraf je praviloma treba jemati na prazen želodec ali vsaj 1 uro pred ali 2 do 3 ure po jedi. Med jemanjem zdravila Modigraf se morate izogibati uživanju grenivk in grenivkinega soka, ker lahko vplivajo na njegove vrednosti v krvi.

Nosečnost in dojenje

Če jemljete zdravilo Modigraf med nosečnostjo, lahko ta preide skozi posteljico v vašega otroka. To bi lahko vplivalo na zdravje otroka ali negativno vplivalo na potek nosečnosti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. V eni študiji so ocenjevali izide nosečnosti pri ženskah, zdravljenih s takrolimusom, in tistih, ki so se zdravile z drugimi imunosupresivi. Čeprav v tej študiji ni bilo zadostnih dokazov za zaključke, so pri bolnicah s presajenimi jetri in ledvico, ki so se zdravile s takrolimusom, poročali o večji pogostnosti splava in večji pogostnosti vztrajne hipertenzije, povezane z izgubo beljakovin v urinu, ki se razvije med nosečnostjo ali po porodu (stanje, ki se mu reče preeklampsija), pri bolnicah s presajeno ledvico. Povečanega tveganja za večje prirojene napake, povezane z uporabo zdravila Modigraf, niso ugotovili.

Zdravilo Modigraf prehaja v materino mleko. Zato med jemanjem zdravila Modigraf ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po uporabi zdravila Modigraf omotični ali zaspani ali imate zamegljen vid, ne smete voziti vozil ali upravljati z orodji ali s stroji. Ti učinki so pogostejši, če pijete tudi alkohol.

Zdravilo Modigraf vsebuje laktozo in natrij

Zdravilo Modigraf vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Modigraf vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno vrečko, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Modigraf

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Modigraf smejo predpisovati samo zdravniki, usposobljeni v zdravljenju bolnikov s presadki in izkušeni v uporabi zdravil, ki nadzorujejo imunski sistem telesa (imunosupresivi).

Ko greste z receptom v lekarno, se vedno prepričajte, da ste dobili enako zdravilo s takrolimusom, razen če se je zdravnik, strokovnjak za presaditve organov, strinjal z zamenjavo z drugim zdravilom s takrolimusom.

To zdravilo je treba jemati dvakrat na dan. Če se je spremenil fizični videz tega zdravila, ki so normalno bela zrnca, ali so se spremenila navodila za jemanje, se čimprej pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom, da zagotovite, da imate pravo zdravilo.

Začetni odmerek za preprečitev zavrnitve presajenega organa bo določil zdravnik na podlagi vaše telesne mase. Začetni dnevni odmerki tik po presaditvi so praviloma od 0,075 do 0,30 mg na kg telesne mase na dan, odvisno od presajenega organa. Pri zdravljenju zavrnitve se lahko uporabijo enaki odmerki.

Vaš odmerek je odvisen od vašega splošnega stanja in od tega, katera druga imunosupresivna zdravila jemljete.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki bodo prejeli odmerke zdravila Modigraf izračunane na enak način kot pri odraslih. Na splošno otroci potrebujejo večje odmerke na kg telesne mase za doseganje enake učinkovitosti v krvi kot odrasli.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Modigraf bo zdravnik pogosto opravljal krvne preiskave in tako določil ustrezen odmerek in ga po potrebi prilagodil. Ko se bo vaše stanje ustalilo, bo zdravnik odmerek zdravila Modigraf verjetno zmanjšal. Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko vrečk morate jemati.

Zdravilo Modigraf boste morali jemati vsak dan, dokler potrebujete imunosupresijo za preprečitev zavrnitve presajenega organa. Redno morate biti v stiku s svojim zdravnikom.

Zdravilo Modigraf jemljite peroralno dvakrat na dan, in sicer zjutraj in zvečer. Zdravilo Modigraf vzemite na prazen želodec ali 2 do 3 ure po jedi. Z naslednjim obrokom počakajte vsaj 1 uro.

Kako pripraviti vrečke zdravila Modigraf za uporabo?

Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko vrečk morate odpreti in koliko vode potrebujete za pripravo suspenzije. Za natančno odmerjanje količine vode lahko uporabite injekcijsko brizgo ali merilni valj.

Predpisano količino vode (pri sobni temperaturi) zlijte v kozarec ali lonček, vendar ne več kot 50 ml. Posodico z vodo postavite na stabilno površino. Za jemanje zdravila Modigraf ne uporabljajte lončkov ali žlic, ki so narejeni iz PVC (polivinilklorida), ker se lahko zdravilna učinkovina zdravila Modigraf prilepi na PVC. Previdno odprite predpisano število vrečk, npr. s škarjami, na mestu, označenem s puščico. Odprto vrečko nad posodico primite s palcem in kazalcem ter odprto stran vrečke obrnite navzdol. Narahlo udarite po zaprtem delu vrečke in stresite vsebino vsake vrečke v kozarec ali lonček z vodo. Pri praznjenju vrečke si ne smete pomagati s kakršnimikoli pripomočki ali tekočinami. Ob upoštevanju teh navodil boste iz vrečk dobili pravo količino zrn. Normalno je, da nekaj zrn ostane v vrečki; vsebina vrečk je temu prilagojena.

Mešajte ali nežno vrtinčite, dokler zrnca niso povsem suspendirana. Suspenzijo lahko izsesate z injekcijsko brizgo ali pa jo zaužijete neposredno. Tekočina je sladkega okusa. Z enako količino vode enkrat sperite kozarec ali lonček, ter spijte tudi to vodo. Tekočino je treba zaužiti takoj po pripravi.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Modigraf, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč zdravila Modigraf, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Modigraf

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Modigraf, počakajte do naslednjega odmerka, in nadaljujte kot običajno.

Če ste prenehali jemati zdravilo Modigraf

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Modigraf lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa. Ne prekinjajte zdravljenja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Modigraf omeji obrambni mehanizem vašega telesa (imunski sistem), ki ne bo tako dober pri premagovanju okužb. Tako ste lahko med jemanjem zdravila Modigraf bolj nagnjeni k okužbam. Nekatere okužbe so lahko resne ali povzročijo smrt in lahko vključujejo okužbe, ki jih povzročajo bakterije, virusi, glive, paraziti ali drugi povzročitelji okužb.

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite znake okužbe, ki vključujejo:

- povišano telesno temperaturo, kašelj, boleče grlo, občutek šibkosti ali splošno slabo počutje
- izgubo spomina, težave pri razmišljanju, težave pri hoji ali izgubo vida – vse to so lahko posledice zelo redke, resne okužbe možganov, ki lahko povzroči tudi smrt (progresivna multifokalna levkoencefalopatija ali PML)

Pojavijo se lahko resni neželeni učinki, vključno z alergijskimi in anafilaktičnimi reakcijami (zelo hud tip alergijske reakcije z omedlevanjem in težkim dihanjem, ki zahteva takojšnjo zdravniško pomoč). Po zdravljenju z zdravilom Modigraf so poročali o pojavu benignih in malignih tumorjev.

Nemudoma sporočite zdravniku, če imate ali mislite, da imate katerega koli od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov:

Pogosti resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- perforacija prebavil: močne bolečine v trebuhu, ki jih spremljajo ali ne drugi simptomi, kot so mrzlica, zvišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- nezadostno delovanje presajenega organa,
- zamegljen vid.

Občasni resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- trombotična mikroangiopatija (poškodbe najmanjših krvnih žil), vključno s hemolitično-uremičnim sindromom: stanje z naslednjimi simptomi: malo ali neizločanje urina (akutna odpoved ledvic), huda utrujenost, porumenelost kože ali oči (zlatenica) in nenormalne podplutbe ali krvavitve in znaki okužbe.

Redki resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- trombotična trombocitopenična purpura, ki vključuje poškodbe najmanjših krvnih žil in za katero je značilna zvišana telesna temperatura in podplutbe, ki se lahko pojavijo kot drobne rdeče pike, z ali brez nerazložljive hude utrujenosti, zmedenosti, porumenelosti kože ali oči (zlatenica), s simptomi akutne ledvične odpovedi (malo ali nič urina), z izgubo vida in epileptičnimi napadi,
- toksična epidermalna nekroliza: erozija in mehurji na koži ali sluznicah, rdeča otekla koža, ki se lahko odstrani na velikih predelih telesa,
- slepota.

Zelo redki resni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- Stevens-Johnsonov sindrom: nepojasnjena razširjena bolečina kože, otekanje obraza, huda bolezen z mehurji na koži, ustih, očeh in genitalijah, koprivnica, otekel jezik, rdeč ali vijoličen kožni izpuščaj, ki se širi, trganje kože,
- *Torsades de pointes*: sprememba v srčni frekvenci, ki jo lahko ali ne spremljajo simptomi, kot so bolečina v prsih (angina), šibkost, vrtoglavica ali siljenje na bruhanje, palpitacije (čutenje srčnega ritma) in težko dihanje.

Resni neželeni učinki – neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne ali protozojske): dlje časa trajajoča driska, zvišana telesna temperatura in boleče grlo,
- poročali so o benignih in malignih tumorjih, ki so posledica imunosupresije, vključno z malignimi raki kože in redko vrsto raka, ki lahko vključuje kožne lezije in se ji reče Kaposijev sarkom. Simptomi vključujejo spremembe na koži, kot so novo obarvanje kože ali spreminjanje obarvanosti, lezije ali bulice,
- poročali so o pojavu aplazije rdečih krvnih celic (zelo zmanjšano število rdečih krvnih celic), hemolitični anemiji (znižano število rdečih krvnih celic zaradi nenormalnega razpada s spremljajočo utrujenostjo) in febrilni nevtropeniji (zmanjšano število tistih belih krvnih celic, ki se bojujejo proti okužbi, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura). Ni natančno znano, kako pogosto se pojavijo omenjeni neželeni učinki. Lahko ste brez simptomov, ali pa lahko, glede na resnost vašega, občutite: utrujenost, apatičnost, nenormalno bledico kože (bledičnost), zasoplost, vrtoglavico, glavobol, bolečino v prsih ali hladne roke in noge,
- primeri agranulocitoze (zelo zmanjšano število belih krvnih celic s spremljajočimi razjedami v ustih, zvišano telesno temperaturo in okužbo (okužbami)). Lahko ste brez simptomov ali pa čutite nenadno zvišano telesno temperaturo, mrzlico in boleče grlo,
- alergijske in anafilaktične reakcije z naslednjimi simptomi: nenaden srbeč izpuščaj (koprivnica), otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali grla (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), lahko boste imeli občutek, da boste omedleli,

- posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom (PRES): glavobol, zmedenost, motnje razpoloženja, epileptični napadi ali motnje vida; to so lahko znaki motnje, ki jo imenujemo posteriorni reverzibilni encefalopatični sindrom, o kateri so poročali pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s takrolimusom,
- nevropatija vidnega živca (prizadetost vidnega živca): težave z vidom, npr. zamegljen vid, spremembe barvnega vida, težave pri zaznavanju podrobnosti ali zožitev vidnega polja.

Prav tako se po prejetju zdravila Modigraf lahko pojavijo neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, pri čemer so ti učinki lahko resni:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana koncentracija glukoze v krvi, sladkorna bolezen, zvišana koncentracija kalija v krvi,
- težave s spanjem,
- tresenje, glavobol,
- zvišanje krvnega tlaka,
- nenormalni testi delovanja jeter,
- driska, siljenje na bruhanje,
- težave z ledvicami.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvnih celic (trombocitov in rdečih ali belih krvnih celic), povečanje števila belih krvnih celic, spremembe v številu rdečih krvnih celic (razvidno iz preiskav krvi),
- znižanje koncentracije magnezija, fosfatov, kalija, kalcija ali natrija v krvi, preobremenitev s tekočino, zvišanje koncentracije sečne kisline ali lipidov v krvi, zmanjšanje apetita, zvečana kislost krvi, druge spremembe elektrolitov v krvi (razvidno iz preiskav krvi),
- simptomi tesnobe, zmedenost in dezorientiranost, depresija, motnje razpoloženja, nočne more, halucinacije, duševne motnje,
- epileptični napadi, motnje zavesti, mravljinčenje in odrevenelost (včasih boleča) v rokah in nogah, omotica, zmanjšana sposobnost za pisanje, bolezní živčevja,
- preobčutljivost za svetlobo, očesne bolezni,
- zvenenje v ušesih,
- zmanjšan pretok krvi skozi srčne žile, hitrejši srčni utrip,
- krvavitve, delna ali popolna zgora krvnih žil, znižan krvni tlak,
- zasoplost, spremembe v pljučnem tkivu, nabiranje tekočine okrog pljuč, vnetje žrela, kašelj, gripi podobni simptomi,
- vnetja ali razjede, ki povzročajo bolečino v trebuhu ali drisko, krvavitev v želodcu, vnetja ali razjede v ustni votlini, nabiranje tekočine v trebušni votlini, bruhanje, bolečine v trebuhu, prebavne motnje, zaprtje, vetrovi, napenjanje, mehko blato, želodčne težave,
- bolezní žolčevoda, porumenelost kože zaradi težav z jetri, okvara jetrnega tkiva in vnetje jeter,
- srbenje, izpuščaji, izpadanje las, akne, čezmerno znojenje,
- bolečine v sklepih, udih, hrbtu ali stopalih, mišični krči,
- nezadostno delovanje ledvic, zmanjšano nastajanje urina, oslabiljeno ali boleče uriniranje,
- splošna oslabelelost, zvišana telesna temperatura, zastajanje tekočin v telesu, bolečine in nelagodje, zvišanje količine encima alkalna fosfataza v krvi, povečanje telesne mase, moteno občutenje temperature.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- motnje strjevanja krvi, zmanjšanje števila vseh tipov krvnih celic (razvidno iz preiskav krvi),
- dehidracija,
- znižanje koncentracije beljakovin ali sladkorja v krvi, zvišanje koncentracije fosfatov v krvi,
- koma, možganske krvavitve, kap, paraliza, možganske motnje, motnje govora in izražanja, težave s spominom,
- motnost očesne leče,
- okvara sluha,
- nepravilnosti srčnega ritma, srčni zastoj, zmanjšana črpalna sposobnost srca, bolezen srčne mišice, povečanje srčne mišice, močnejši srčni utrip, nenormalen EKG, nepravilen srčni ritem in utrip,

- krvni strdek v veni okončin, šok,
- težave z dihanjem, bolezní dihal, astma,
- zapora pretoka črevesne vsebine, zvišane vrednosti encima amilaze v krvi, refluks želodčne vsebine v žrelo, upočasnjeno praznjenje želodca,
- vnetje kože, pekoč občutek na sončni svetlobi,
- težave s sklepi,
- nezmožnost uriniranja, boleče menstruacije in nenormalna menstruacijska krvavitev,
- odpoved več organov, gripi podobna bolezen, večja občutljivost za toplo in mrzlo, občutek tiščanja v prsih, živčnost ali nenormalno počutje, zvišanje koncentracije encima laktat-dehidrogenaza v krvi, hujšanje.

Redki neželeni učinki (pojavió se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- majhne krvavitve v koži, ki so posledica krvnih strdkov,
- povečana togost mišic,
- naglušnost,
- nabiranje tekočine okrog srca,
- nenadna zasoplost,
- nastanek ciste v trebušni slinavki,
- težave s pretokom krvi skozi jetra,
- močnejša poraščenost,
- žeja, padci, občutek tiščanja v prsih, zmanjšana gibljivost, razjeda.

Zelo redki neželeni učinki (pojavió se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- mišična oslabeledost,
- nenormalnosti pri preiskavi srca,
- odpoved jeter,
- boleče uriniranje s prisotnostjo krvi v urinu,
- povečanje mašcevja.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih se lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Modigraf

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Modigraf

- Učinkovina je takrolimus.

Ena vrečka zdravila Modigraf 0,2 mg zrnca za peroralno suspenzijo vsebuje 0,2 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

Ena vrečka zdravila Modigraf 1 mg zrnca za peroralno suspenzijo vsebuje 1 mg takrolimusa (v obliki monohidrata).

- Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, hipromeloza (E464) in premrežen natrijev karmelozat (E468).

Izgled zdravila Modigraf in vsebina pakiranja

Vrečke zdravila Modigraf zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo bela zrnca.

Na voljo je pakiranje s 50 vrečkami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

Proizvajalec

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin

County Kerry, V93FC86

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf.: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma

Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 8772668

España

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za takrolimus (sistemske formulacije) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o primerih Kaposijevega sarkoma iz podatkov kliničnih preskušanj, literature in spontanah poročil, ki vključujejo primere tesne časovne povezave in število primerov s smrtnim izidom, ter glede na verjetni mehanizem poročevalec odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med sistemskim takrolimusom in Kaposijevim sarkomom vsaj razumna možnost. Poročevalec odbora PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo takrolimus v sistemski obliki.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za takrolimus (sistemske formulacije) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo takrolimus (sistemske formulacije) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenj za promet z zdravilom.