

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi
Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje tacrolimusum 0,2 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 94,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden sáček obsahuje 473 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.

Bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých a dětských příjemců ledvinového, jaterního nebo srdečního alogenního štěpu.

Léčba rejekce alogenního štěpu nereagujícího na jiná imunosupresiva u dospělých a dětských pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a péčí o pacienty po transplantaci. Modigraf je takrolimus ve formě granul určený k podávání dvakrát denně. Léčba přípravkem Modigraf vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven.

Dávkování

Doporučené počáteční dávky, které jsou uvedeny dále, jsou myšleny pouze jako návod. V počátečním pooperačním období je přípravek Modigraf běžně podáván v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivého přípravku Modigraf musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta, doplněném sledováním hladiny takrolimu v krvi (viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“). Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba zvážit změnu imunosupresivního režimu.

Během prvních dvou týdnů po transplantaci se doporučuje pečlivé a pravidelné monitorování minimálních hladin takrolimu, aby byla zajištěna adekvátní expozice léčivé látky v časném potransplantačním období. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může u přípravku Modigraf trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne ustáleného stavu

(viz níže pod „Sledování terapeutických hladin“ a bod 5.2).

Pacienti užívající Modigraf by neměli být převáděni na formu s prodlouženým uvolňováním (Advagraf), protože mezi oběma formami nelze vyloučit klinicky významný rozdíl v biologické dostupnosti. Obecně je náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých forem takrolimu, a to jak s okamžitým, tak s prodlouženým uvolňováním, nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků, včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím režimem dávkování. Změny formy nebo dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii (viz body 4.4 a 4.8). Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice takrolimu udržovala na stále stejné úrovni.

Profylaxe rejekce transplantátu ledviny

Dospělí

Perorální léčba přípravkem Modigraf by měla začít dávkou 0,20-0,30 mg/kg/den, která se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít do 24 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podávat přípravek perorálně, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05-0,10 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Pediatrická populace

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,075-0,100 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky během potransplantačního období u dospělých a pediatrických pacientů

V potransplantačním období se dávky takrolimu obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit současnou imunosupresivní léčbu a přejít na dvojkombinaci založenou na takrolimu.

Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu jater

Dospělí

Perorální léčba přípravkem Modigraf by měla začít dávkou 0,10-0,20 mg/kg/den, která se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Léčba má začít přibližně 12 hodin po ukončení chirurgického zákroku.

Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podávat přípravek perorálně, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,01-0,05 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Pediatrická populace

Počáteční perorální dávka 0,30 mg/kg/den se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer). Pokud stav pacienta nedovoluje zahájit perorální léčbu, je třeba začít intravenózní léčbu dávkou 0,05 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) podávanou kontinuální infuzí po dobu 24 hodin.

Úprava dávky během potransplantačního období u dospělých a pediatrických pacientů

V potransplantačním období se dávky takrolimu obvykle snižují. V některých případech je možné vysadit současnou imunosupresivní léčbu a přejít na monoterapii takrolimem. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Profylaxe rejekce transplantátu srdce

Dospělí

Modigraf lze užívat buď s protilátkovou indukcí (což umožňuje pozdější zahájení terapie takrolimem), nebo u klinicky stabilizovaných pacientů alternativně i bez ní.

Po indukci protilátkami má být perorální léčba přípravkem Modigraf zahájena dávkou 0,075 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek (např. ráno a večer). Podávání má být zahájeno do 5 dnů po provedeném chirurgickém zákroku, jakmile je klinický stav pacienta stabilizován. Pokud nelze vzhledem ke klinickému stavu pacienta podat dávku perorální cestou, je třeba zahájit intravenózní léčbu ve formě kontinuální 24hodinové infuze v dávce 0,01 – 0,02 mg/kg/den (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok).

Byl publikován i alternativní postup, kdy byl takrolimus podán perorálně do 12 hodin po transplantaci. Tento přístup byl vyhrazen pro pacienty bez orgánové dysfunkce (např. renální). V takových případech byl takrolimus podáván perorálně v počáteční dávce 2 – 4 mg denně v kombinaci s mofetylem mykofenolátem a kortikoidy nebo v kombinaci se sirolimem a kortikoidy.

Pediatrická populace

Při pediatrické transplantaci srdce se takrolimus používal s indukcí protilátkami i bez ní.

U pacientů bez indukce protilátkami je doporučená počáteční dávka v případě zahájení léčby intravenózní cestou 0,03 - 0,05 mg/kg/den v kontinuální infuzi po dobu 24 hodin (Prograf 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok) tak, aby koncentrace takrolimu v krvi dosahovala hodnot 15-25 nanogramů/ml. Jakmile je to klinicky proveditelné, měli by být pacienti převedeni na perorální léčbu. První dávka při perorální terapii by měla být 0,30 mg/kg/den a měla by být zahájena 8 až 12 hodin po ukončení intravenózního podávání.

Po indukci protilátkami, pokud je léčba přípravkem Modigraf zahájena perorálně, je doporučená počáteční dávka 0,10 - 0,30 mg/kg/den a má být aplikována ve dvou dílčích dávkách (např. ráno a večer).

Úprava dávky v potransplantačním období u dospělých a pediatrické populace

Dávky takrolimu se obvykle v potransplantačním období snižují. Potransplantační zlepšení stavu pacienta může změnit farmakokinetiku takrolimu a může vyžadovat další přizpůsobení dávky.

Konverze mezi přípravky Modigraf a Prograf

U zdravých subjektů byla systémová expozice takrolimu (AUC) po jednorázovém podání u přípravku Modigraf přibližně o 18 % vyšší než u přípravku Prograf tobolky. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti užívání granulí Modigraf po dočasné konverzi z přípravků Prograf nebo Advagraf u kriticky nemocných pacientů.

U příjemců alotransplantátu, kteří jsou stabilizováni na udržovací terapii granulemi Modigraf a vyžadují převod na Prograf tobolky, by měl být tento převod proveden v poměru 1:1 (mg:mg) celkové denní dávky. Pokud není podávání shodné dávky možné, měla by být celková denní dávka přípravku Prograf zaokrouhlena nahoru na nejbližší možnou hodnotu s tím, že vyšší dávka se podává ráno a nižší večer.

Podobně i u konverze pacientů z tobolek Prograf na Modigraf granule by měla být celková denní dávka přípravku Modigraf pokud možno shodná s celkovou denní dávkou přípravku Prograf. Pokud není konverze na stejně vysokou dávku možná, zaokrouhluje se celková denní dávka přípravku Modigraf na nejbližší nižší dávku, kterou umožňují sáčky o obsahu 0,2 mg a 1 mg. Celková denní dávka granulí Modigraf se rozděluje do dvou stejně vysokých dávek. Pokud nejsou stejné dávky možné, podává se vyšší dávka ráno a nižší večer. Obsah sáčků přípravku Modigraf se nesmí rozdělovat.

Příklad: Celková denní dávka přípravku Prograf tobolky je podávána jako 1 mg ráno a 0,5 mg večer. Denní dávka přípravku Modigraf ve výši 1,4 mg se v takovém případě rozdělí na 0,8 mg ráno a 0,6 mg večer.

Minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu by se měly stanovit před konverzí a pak do 1 týdne po konverzi. Dávky je třeba upravovat tak, aby se zajistila podobná úroveň systémové expozice.

Konverze z cyklosporinu na takrolimus

Pacientům převáděným z terapie založené na cyklosporinu na terapii založenou na takrolimu je nutné věnovat pozornost (viz body 4.4 a 4.5). Podávání cyklosporinu a takrolimu v kombinaci se nedoporučuje. Terapie takrolimem má být zahájena s ohledem na koncentraci cyklosporinu v krvi a po zvážení klinického stavu pacienta. V případě zvýšených hladin cyklosporinu v krvi je vhodné odložit podávání takrolimu. V praxi byla terapie takrolimem zahajována 12-24 hodin po ukončení léčby cyklosporinem. Po změně terapie je třeba pokračovat ve sledování hladiny cyklosporinu v krvi, protože může být ovlivněna jeho clearance.

Léčba rejekce alogenního štěpu

Mezi opatření používaná ke zvládnutí epizod rejekce patří zvýšení dávky takrolimu, doplňková léčba kortikosteroidy nebo krátkodobé podávání monoklonálních nebo polyklonálních protilátek. Pokud se objeví známky toxicity, jako je výskyt závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8), může být nutné dávku přípravku Modigraf snížit.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci ledvin nebo jater - dospělí a pediatričtí pacienti

Konverze z jiných imunosupresiv na Modigraf podávaný dvakrát denně by měla být zahájena počáteční perorální dávkou doporučenou pro primární imunosupresi.

Léčba rejekce alogenního štěpu po transplantaci srdce – dospělí a pediatričtí pacienti

Dospělým pacientům převáděným na Modigraf by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,15 mg/kg/den, která se podává rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer).

Dětským pacientům převáděným na takrolimus, by měla být podávána počáteční perorální dávka 0,20 - 0,30 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek (např. ráno a večer).

Léčba rejekce alogenního štěpu po jiných typech transplantací

Doporučená dávkování u pacientů po transplantaci plic, pankreatu a střeva vycházejí z omezených údajů z prospektivních klinických studií s přípravkem Prograf. Prograf byl u pacientů po transplantaci plic používán v počáteční perorální dávce 0,10 - 0,15 mg/kg/den, u pacientů po transplantaci pankreatu v počáteční perorální dávce 0,2 mg/kg/den a u pacientů po transplantaci střeva v počáteční perorální dávce 0,3 mg/kg/den.

Sledování terapeutických hladin

Dávkování musí být primárně založeno na klinickém odhadu rejekce a tolerability každého jednotlivého pacienta; pomocným vodítkem jsou výsledky monitorování minimálních hladin takrolimu v krvi.

Pro optimalizaci dávky je dostupných několik imunologických metod stanovení koncentrace takrolimu v krvi. Porovnání koncentrací uveřejněných v literatuře je nutné aplikovat na konkrétní klinické případy opatrně a v souvislosti s použitou metodou. V současné klinické praxi jsou hladiny v plné krvi sledovány pomocí imunologických metod. Vztah mezi minimálními hladinami takrolimu (C_{12}) a systémovou expozicí (AUC_{0-12}) je u obou lékových forem – přípravků Modigraf granule a Prograf tobolky – obdobný.

V potransplantačním období by měly být sledovány minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v krvi. Stanovení minimální hladiny takrolimu v krvi se má provádět 12 hodin po podání granulí Modigraf, tedy těsně před podáním další dávky. Doporučuje se časté monitorování minimálních hladin takrolimu během prvních dvou týdnů po transplantaci a další periodické monitorování v udržovací fázi léčby. Minimální hladiny takrolimu v krvi je nutno monitorovat alespoň dvakrát týdně během časného potransplantačního období a potom pravidelně během udržovací léčby. Minimální hladiny takrolimu v krvi je rovněž třeba pečlivě monitorovat, pokud se objeví klinické příznaky toxicity nebo akutní rejekce po konverzi mezi granulemi Modigraf a tobolkami Prograf, při úpravách dávkování, změně imunosupresivního režimu a současném podávání látek, které mohou ovlivnit koncentraci takrolimu v krvi (viz bod 4.5). Frekvence monitorování krevní hladiny je dána klinickou potřebou. Vzhledem k tomu, že takrolimus je látka s nízkou clearance, může trvat několik dní, než se po úpravě režimu dávkování dosáhne cíleného ustáleného stavu (viz bod 5.2).

Údaje z klinických studií naznačují, že většina pacientů může být úspěšně léčena, jestliže se minimální hladina takrolimu v rovnovážném stavu v krvi udržuje pod hodnotou 20 nanogramů/ml. Při interpretaci hladin v plné krvi je nutné zvažovat klinický stav pacienta. V klinické praxi byly minimální hladiny takrolimu v rovnovážném stavu v plné krvi v raném potransplantačním období obvykle v rozsahu 5-20 ng/ml u pacientů po transplantaci jater a 10-20 ng/ml u pacientů po transplantaci ledvin a srdce. Potom, v průběhu udržovací léčby, byly krevní hladiny u pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce obvykle v rozmezí 5-15 ng/ml.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky, aby se udržely minimální krevní hladiny v rovnovážném stavu v doporučeném cílovém rozmezí.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že farmakokinetika takrolimu není ovlivněna funkcí ledvin (viz bod 5.2), není třeba dávku upravovat. Avšak vzhledem k nefrotoxickému potenciálu takrolimu se doporučuje pečlivé sledování renálních funkcí (včetně koncentrace sérového kreatininu, výpočtu clearance kreatininu a sledování vylučování moči).

Rasa

Ve srovnání s bělochy mohou černošští pacienti vyžadovat k dosažení podobných minimálních hladin v rovnovážném stavu vyšší dávky takrolimu.

Pohlaví

Nebyly doloženy žádné rozdíly mezi muži a ženami v dávkách potřebných k dosažení podobných minimálních koncentrací v rovnovážném stavu.

Starší pacienti

Z doposud získaných poznatků nevyplývá, že by se dávkování takrolimu u starších pacientů mělo upravovat.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti obecně vyžadují k dosažení stejných hladin takrolimu v krvi dávky 1½ - 2x vyšší než dospělí.

Způsob podání

Léčba takrolimem se obecně zahajuje perorálním podáváním. Pokud je to nutné, je možné zpočátku podávat Modigraf granule nazogastrickou sondou ve formě suspenze ve vodě.

Doporučuje se podávat perorální denní dávku přípravku Modigraf ve dvou denních dávkách (např. ráno a večer).

Obecně by se měl Modigraf granule užívat nalačno nebo alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 – 3 hodiny po jídle, aby se tak dosáhlo maximální absorpce (viz bod 5.2).

Požadovaná dávka se vypočítává z hmotnosti pacienta za použití co nejmenšího počtu sáčků. V šálku připravte suspenzi: 2 ml vody (pokojové teploty) mají být použity na 1 mg takrolimu (až do maximálního množství suspenze 50 ml v závislosti na tělesné hmotnosti). Nemají se používat materiály obsahující polyvinylchlorid (PVC) (viz bod 6.2). Granule se přidávají do vody a zamíchají. K vyprázdnění sáčků se nedoporučuje používat žádné tekutiny nebo pomůcky. Suspenzi lze natáhnout do stříkačky nebo ji může pacient přímo spolknout. Pak se ještě šálek jednou vypláchne stejným množstvím vody a obsah pacient vypije. Suspenzi je nutno podat ihned po přípravě.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné makrolidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti užívání granulí Modigraf po dočasné konverzi z přípravků Prograf nebo Advagraf u kriticky nemocných pacientů.

Pacienti užívající Modigraf by neměli být převáděni na Advagraf, protože mezi oběma formami nelze vyloučit klinicky významný rozdíl v biologické dostupnosti. Byly pozorovány chyby v medikaci včetně náhodných, nezamýšlených nebo nekontrolovaných záměn různých forem takrolimu s okamžitým nebo prodlouženým uvolňováním. Tyto záměny vedly k závažným nežádoucím účinkům včetně rejekce štěpu a dalším nežádoucím účinkům, které mohou být důsledkem buď nedostatečné nebo nadměrné expozice takrolimu. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou takrolimu s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo režimu dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka na transplantologii (viz body 4.2 a 4.8).

V iniciační potransplantační fázi by mělo být rutinně prováděno vyšetřování následujících parametrů: krevní tlak, EKG, neurologický a zrakový stav, glykemie nalačno, ionty (zvláště draslík), jaterní a ledvinové funkční testy, hematologické parametry, srážlivost a hladina bílkovin v plazmě. Pokud dojde ke klinicky relevantním změnám sledovaných parametrů, je třeba zvážit úpravu imunosupresivního režimu.

Látky s potenciálem k interakcím

Inhibitory nebo induktory CYP3A4 se smí podávat současně s takrolimem pouze po konzultaci s odborníkem na transplantologii, a to vzhledem k možným k lékovým interakcím vedoucím k závažným nežádoucím účinkům, včetně rejekce nebo toxicity (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A4

Současné podávání s inhibitory CYP3A4 může zvýšit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k závažným nežádoucím účinkům, včetně nefrotoxicity, neurotoxicity a prodloužení QT intervalu. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako ritonavir, kobicistat, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin nebo josamycin) spolu s takrolimem. Pokud je nevyhnutelné, je třeba hladiny takrolimu v krvi pravidelně sledovat, počínaje od prvních dnů současného podávání pod dohledem odborníka na transplantologii, a v případě nutnosti jeho dávku přizpůsobit tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin, EKG včetně QT intervalu a klinický stav pacienta. Úpravu dávky je třeba provést na základě okolností individuálních pro každého pacienta. V době zahájení léčby může být nutné okamžité snížení dávky (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání inhibitorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k subterapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

Induktory CYP3A4

Současné podávání s induktory CYP3A4 může snížit hladinu takrolimu v krvi, což může vést k vyššímu riziku rejekce transplantátu. Doporučuje se vyhnout se současnému podávání takrolimu se silnými induktory CYP3A4 (jako rifampicin, fenytoin a karbamazepin). Pokud je nevyhnutelné, musí být od prvních dnů současného podávání pravidelně sledovány hladiny takrolimu v krvi pod dohledem odborníka na transplantologii a v případě nutnosti jeho dávka přizpůsobena tak, aby se udržela podobná úroveň expozice takrolimu. Také je třeba pečlivě sledovat funkci štěpu (viz bod 4.5).

Stejně tak může přerušení podávání induktorů CYP3A4 ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, což vede k supratherapeutickým hladinám takrolimu v krvi. Proto je nutné pečlivé sledování a dohled odborníka na transplantologii.

P-glykoprotein

Při současném podávání takrolimu a přípravků inhibujících p-glykoprotein je nutná opatrnost

vzhledem k možnému nárůstu hladin takrolimu. Je třeba důsledně kontrolovat hladiny takrolimu v plné krvi a klinický stav pacienta. Je možné, že bude třeba upravit dávku takrolimu (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky

Vzhledem k riziku interakcí vedoucích buď k poklesu krevních hladin a snížení klinického účinku takrolimu, nebo k zvýšení krevních hladin takrolimu a riziku toxicity této látky, je třeba se vyhnout užívání rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) či jiných rostlinných přípravků současně s přípravkem Modigraf (viz bod 4.5).

Jiné interakce

Je nutné se vyhnout současnému podávání cyklosporinu a takrolimu. Pacientům, kterým je podáván takrolimus poté, co užívali cyklosporin, je nutné věnovat pozornost (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout vysokému příjmu draslíku a diuretikům šetřícím draslík (viz bod 4.5).

Některé kombinace takrolimu s léčivy, o nichž je známo, že mají neurotoxický účinek, mohou riziko tohoto účinku zvyšovat (viz bod 4.5).

Vakcinace

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny.

Nefrotoxicita

Takrolimus může vyvolat poruchu funkce ledvin u pacientů po transplantaci. Akutní poškození ledvin může bez patřičného zásahu přejít do chronického postižení ledvin. Pacienty s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat, protože může být nutné snížení dávky takrolimu. Riziko nefrotoxicity se může zvýšit při současném podávání s jinými nefrotoxickými léky (viz bod 4.5). Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je nutno pečlivě sledovat minimální hladinu takrolimu v krvi a při výskytu nefrotoxicity zvážit snížení dávky.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny gastrointestinální perforace. Protože gastrointestinální perforace je z léčebného pohledu závažná událost, která může vést k vážnému zdravotnímu stavu nebo k ohrožení života, měla by být zvážena adekvátní léčba ihned, jakmile se objeví podezřelé symptomy nebo příznaky.

Vzhledem k tomu, že hladiny takrolimu v krvi se mohou významně měnit při průjemových stavech, je třeba v těchto případech koncentraci takrolimu v krvi sledovat zvlášť pečlivě.

Srdeční poruchy

Vzácně byly pozorovány ventrikulární hypertrofie a hypertrofie septa hlášené jako kardiomyopatie. Většina takových případů byla reverzibilní a vyskytovala se v případech, kdy byly minimální koncentrace takrolimu v rovnovážném stavu v krvi mnohem vyšší než doporučené maximální hladiny. Další faktory, u nichž bylo zjištěno, že zvyšují riziko výskytu těchto klinických stavů, zahrnovaly již dříve existující srdeční choroby, léčbu kortikosteroidy, hypertenzi, dysfunkci ledvin nebo jater, infekce, retenci tekutin a edém. U vysoce rizikových pacientů, zvláště malých dětí a pacientů s výraznou imunosupresí, je proto nutné provádět před transplantací i po transplantaci (např. zpočátku po 3 měsících a později po 9-12 měsících) sledování pomocí takových vyšetření, jako je echokardiografie nebo EKG. Pokud dojde k rozvoji abnormalit, je třeba uvážit snížení dávky přípravku Modigraf, nebo změnu léčby na jiný imunosupresivní přípravek. Takrolimus může prodloužit QT interval a může způsobit *Torsades de pointes*. S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, městnavým srdečním selháním, bradyarytmiemi a iontovými dysbalancemi. S opatrností je také třeba přistupovat k pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo získaným prodloužením QT intervalu nebo k pacientům, kteří užívají konkomitanti medikaci, o níž je známo, že prodlužuje QT interval, vyvolává iontové dysbalance nebo zvyšuje expozici takrolimu (viz bod 4.5).

Lymfoproliferativní poruchy a malignity

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy lymfoproliferativních poruch spojených s virem Epstein-Barr (EBV) (viz bod 4.8). Riziko lymfoproliferativních poruch spojených s EBV zvyšuje současné podávání imunosupresiv, jako jsou antilymfocytární protilátky (např. basiliximab, daklizumab). U EBV-VCA (virový kapsidový antigen) negativních pacientů bylo hlášeno zvýšené riziko vývoje lymfoproliferativních poruch. V této skupině pacientů je tedy třeba před podáním přípravku Modigraf ověřit EBV-VCA sérologický stav. Během léčby se doporučuje pečlivé monitorování pomocí EBV-PCR. Pozitivní EBV-PCR může přetrvávat měsíce a sama o sobě nemusí být známkou lymfoproliferativní choroby nebo lymfomu.

Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není míra rizika vzniku sekundárního novotvaru známa (viz bod 4.8).

Tak jako u jiných imunosupresiv by, vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže, mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým ochranným faktorem.

Infekce včetně oportunních infekcí

Pacienti léčení imunosupresivy včetně takrolimu mají zvýšené riziko oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových i protozoárních), jako CMV infekce, nefropatie spojené s virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC. Pacienti jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku infekcí spojených s virovou hepatitidou (například reaktivaci hepatitidy B a C a *de novo* infekci, jakož i hepatitidy E, která může přejít do chronické formy). Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo dokonce fatálním stavům včetně rejekce štěpu. Je třeba, aby lékaři vzali tyto skutečnosti v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů se zhoršující se funkcí jater nebo ledvin nebo s neurologickými příznaky. Prevence a léčba mají být v souladu s příslušnými klinickými pokyny.

Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES)

U pacientů léčených takrolimem byl hlášen výskyt reverzibilního posteriorního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů užívajících takrolimus objeví příznaky PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty a poruchy vidění, je třeba provést radiologické vyšetření (např. MRI). Pokud je diagnostikován PRES, doporučuje se odpovídající kontrola krevního tlaku a epileptických záchvatů a okamžité přerušování systémového podávání takrolimu. Pokud se přijmou příslušná opatření, většina pacientů se zcela uzdraví.

Oční poruchy

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny oční poruchy, které někdy vyústily až ve ztrátu zraku. V některých případech byl problém vyřešen převodem na jiné imunosupresivum. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili změny zrakové ostrosti, změny barevného vidění, rozmazané vidění nebo poruchy zorného pole.

V takových případech je doporučeno rychlé vyšetření a případné odeslání k oftalmologovi.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) (včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotické trombocytopenické purpury (TTP))

Diagnóza TMA včetně hemolyticko-uremického syndromu (HUS) a trombotické trombocytopenické purpury (TTP) může někdy vést k renálnímu selhání nebo fatálnímu výsledku a je třeba s ní počítat u pacientů s hemolytickou anémií, trombocytopenií, únavou, kolísavými neurologickými projevy, poruchou funkce ledvin a horečkou. Pokud je diagnostikována TMA je nutné okamžitě zahájit léčbu a ošetřující lékař by měl zvážit přerušování podávání takrolimu.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (mammalian target of rapamycin) (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie (včetně hemolyticko-uremického syndromu a trombotické trombocytopenické purpury).

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených takrolimem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). U všech těchto pacientů se vyskytovaly rizikové faktory PRCA, jako je infekce parvovirem B19, prodělané onemocnění nebo současné podávání léčivých přípravků spojených s PRCA.

Zvláštní skupiny pacientů

Zkušenosti u pacientů jiné než bělošské populace a u pacientů se zvýšeným imunologickým rizikem (např. retransplantace, průkaz panelu reaktivních protilátek (PRA)) jsou omezené.

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Protože Modigraf granule obsahují laktosu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy a malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolické interakce

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován jaterním CYP3A4. Byla také prokázána gastrointestinální metabolizace pomocí CYP3A4 ve střevní stěně. Současné užívání léčivých přípravků nebo léků rostlinného původu, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují CYP3A4, může ovlivnit metabolismus takrolimu, a tím zvýšit nebo snížit hladinu takrolimu v krvi. Stejně tak může přerušeni podávání takových léčivých přípravků nebo léků rostlinného původu ovlivnit rychlost metabolismu takrolimu, a tím i hladiny takrolimu v krvi.

Farmakokinetické studie ukázaly, že zvýšení hladin takrolimu v krvi při současném podávání s inhibitory CYP3A4 je hlavně důsledkem zvýšení perorální biologické dostupnosti takrolimu vlivem inhibice gastrointestinálního metabolismu. Účinek na jaterní clearance není výrazný.

Důrazně se doporučuje důkladně sledovat hladiny takrolimu v krvi, a to pod dohledem odborníka na transplantologii, stejně jako sledovat funkci štěpu, prodloužení QT intervalu (EKG), funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky, včetně neurotoxicity, pokud jsou souběžně podávány látky, které mohou ovlivňovat metabolismus prostřednictvím CYP3A4 a v případě nutnosti upravit nebo přerušit podávání takrolimu tak, aby jeho hladiny zůstaly stejné (viz body 4.2 a 4.4). Stejně tak je třeba pacienty pečlivě sledovat, pokud je jim podáván takrolimus současně s jinými látkami, které mají vliv na CYP3A4, protože účinky na expozici takrolimu mohou být zesíleny nebo potlačeny.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus, jsou uvedeny v tabulce níže. Uvedené příklady lékových interakcí nelze považovat za kompletní nebo vyčerpávající a v případě jakéhokoli léku, který je podáván současně s takrolimem, je nutné následovat informace o daném přípravku týkající se cesty metabolismu, interakcí, potenciálních rizik a specifických opatření, které je třeba vzít v potaz při současném podávání.

Léčivé přípravky, které mají vliv na takrolimus

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4].	Vyvarujte se grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
Cyklosporin	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky.	Simultánního používání cyklosporinu a takrolimu je třeba se vyvarovat [viz bod 4.4].
Přípravky, o nichž je známo, že mají nefrotoxické nebo neurotoxické účinky: aminoglykosidy, inhibitory gyrázy, vankomycin, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSA, ganciklovir, aciklovir, amfotericin B, ibuprofen, cidofovir, foskarnet	Může zesílit nefrotoxické nebo neurotoxické účinky takrolimu.	Je nutno vyhnout se současnému podávání s léky, které mají známé nefrotoxické účinky. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, sledujte funkci ledvin a jiné nežádoucí účinky a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.
Silné inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol), makrolidová antibiotika (např. telithromycin, troleandomycin, klarithromycin, josamycin), inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), inhibitory HCV proteáz (např. telaprevir, boceprevir a kombinace ombitasviru a paritapreviru s ritonavirem při užívání s dasabuvirem i bez něj), nefazodon, látka k optimalizaci farmakokinetiky kobicistat a inhibitory kinázy idelalisib a ceritinib. Silné interakce byly také pozorovány u makrolidového antibiotika erythromycinu.	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. nefrotoxická, neurotoxická, prodloužení QT intervalu), které vyžadují pečlivé sledování [viz bod 4.4]. Může dojít k rychlému a prudkému zvýšení hladiny takrolimu již během 1–3 dnů po současném podávání, a to navzdory okamžitému snížení dávky takrolimu. Celková expozice takrolimu se může zvýšit > 5krát. Při podávání v kombinaci s ritonavirem se expozice takrolimu může zvýšit > 50krát. Téměř u všech pacientů může být vyžadováno snížení dávky takrolimu a může být nezbytné i dočasné vysazení takrolimu. Účinek na koncentrace takrolimu v krvi může přetrvávat po dobu několika dnů od ukončení současného podávání.	Doporučuje se vyhnout se současnému podávání. Pokud je současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 nevyhnutelné, zvažte vynechání dávky takrolimu v den zahájení podávání silného inhibitoru CYP3A4. Podávání takrolimu obnovte následující den ve snížené dávce podle koncentrace takrolimu v krvi. Změny v dávce takrolimu a/nebo ve frekvenci dávkování je třeba provádět individuálně, tedy v případě potřeby upravit na základě minimálních koncentrací takrolimu, které je třeba hodnotit na začátku léčby, často sledovat v jejím průběhu (počínaje od prvních dnů) a znovu hodnotit po ukončení podávání inhibitoru CYP3A4. Po jeho ukončení se vhodná dávka a dávkování řídí koncentracemi takrolimu v krvi. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
Středně silné nebo slabé inhibitory CYP3A4: antimykotika (např. flukonazol, isavuconazol, klotrimazol, mikonazol), makrolidová antibiotika (např. azithromycin), blokátory kalciového kanálu	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxická, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4]. Může dojít k rychlému zvýšení hladiny takrolimu.	Pravidelně sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi, počínaje od prvních pár dnů současného podávání. V případě nutnosti snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
(např. nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, HCV antivirotika elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir, antivirotikum proti CMV letermovir a inhibitory tyrosinkinázy nilotinib, krizotinib a imatinib a (čínské) rostlinné přípravky obsahující extrakt z rostliny <i>Schisandra sphenanthera</i>		účinky.
<i>In vitro</i> bylo prokázáno, že následující látky jsou potenciálními inhibitory metabolismu takrolimu: bromokriptin, kortison, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenytoin, midazolam, nilvadipin, norethisteron, chinidin, tamoxifen	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu) [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, EKG z hlediska prodloužení QT intervalu a jiné nežádoucí účinky.
Silné induktory CYP3A4: rifampicin, fenytoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan nebo třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4]. Maximálního účinku na koncentrace takrolimu v krvi lze dosáhnout za 1-2 týdny po současném podávání. Tento účinek může přetrvávat po dobu 1-2 týdnů od ukončení léčby.	Doporučuje se vyhnout se současnému podávání. Pokud je nevyhnutelné, u pacientů může být vyžadováno zvýšení dávky takrolimu. Změny v dávce takrolimu je třeba provádět individuálně, tedy v případě potřeby upravit na základě minimálních koncentrací takrolimu, které je třeba zhodnotit na začátku léčby, sledovat je často po celou dobu léčby (počínaje od prvních dnů) a znovu je zhodnotit po ukončení podávání induktoru CYP3A4. Po ukončení podávání induktoru CYP3A4 může být nutné dávku takrolimu postupně upravit. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Středně silné induktory CYP3A4: metamazol, fenobarbital, isoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; slabé induktory CYP3A4: flukloxacilin	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kasprofungin	Může snížit minimální	Sledujte minimální koncentrace

Třída nebo název léku/látky	Účinek lékové interakce	Doporučení ohledně současného podávání
	koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce. Mechanismus interakce nebyl zatím potvrzen.	takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Kanabidiol (inhibitor P-gp)	Při současném užívání takrolimu a kanabidiolu byly hlášeny zvýšené hladiny takrolimu v krvi. To může být způsobeno inhibicí střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti takrolimu.	Při současném podávání takrolimu a kanabidiolu je třeba pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě potřeby upravte dávku takrolimu [viz body 4.2 a 4.4].
Přípravky, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám, např.: NSA, perorální antikoagulantia nebo perorální antidiabetika	Takrolimus je velkou měrou vázán na plazmatické bílkoviny. Je třeba uvážit možné interakce s jinými léčivými látkami, o nichž je známo, že mají vysokou afinitu k plazmatickým bílkovinám.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu [viz bod 4.2].
Prokinetika: metoklopramid, cimetidin a hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý	Může zvýšit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (např. neurotoxicita, prodloužení QT intervalu).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti snižte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci ledvin, prodloužení QT intervalu na EKG a jiné nežádoucí účinky.
Udržovací dávky kortikosteroidů	Může snížit minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a zvýšit riziko rejekce [viz bod 4.4].	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti zvýšte dávku takrolimu [viz bod 4.2]. Pečlivě sledujte funkci štěpu.
Vysoká dávka prednisolonu nebo methylprednisolonu	Při podávání k léčbě akutní rejekce může mít vliv na hladiny takrolimu v krvi (zvýšení nebo snížení).	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu.
Léčba přímo působícími antiviroty (DAA)	Může mít vliv na farmakokinetiku takrolimu způsobenou změnami ve funkci jater během léčby DAA v souvislosti s clearance viru hepatitidy. Může dojít ke snížení hladin takrolimu v krvi. Potenciál některých DAA k inhibici CYP3A4 však může tento účinek potlačit nebo vést ke zvýšení hladin takrolimu v krvi.	Sledujte minimální koncentrace takrolimu v plné krvi a v případě nutnosti upravte dávku takrolimu, aby byla nadále zajištěna jeho účinnost a bezpečnost.

Současné podávání takrolimu s inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus) může zvýšit riziko výskytu trombotické mikroangiopatie (včetně hemolyticko-uremického syndromu a trombotické trombocytopenické purpury) (viz bod 4.4).

Vzhledem k tomu, že léčba takrolimem může zapříčinit hyperkalémii nebo může zvýšit již existující

hyperkalémii, je třeba vyvarovat se vysokého příjmu draslíku nebo podávání diuretik šetřících draslík (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) (viz bod 4.4). Je třeba opatrnosti při současném podávání takrolimu s dalšími přípravky zvyšujícími hladinu draslíku jako například trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že účinkuje jako diuretikum šetřící draslík stejně jako amilorid. Doporučuje se důsledná kontrola hladiny draslíku.

Vliv takrolimu na metabolismus jiných léčivých přípravků

Takrolimus je známý inhibitor CYP3A4. Z toho důvodu může současné užívání takrolimu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány pomocí CYP3A4, ovlivnit metabolismus těchto léčivých přípravků.

Současné podávání takrolimu prodlužuje poločas cyklosporinu. Kromě toho se mohou vyskytnout synergistické/aditivní nefrotoxické účinky. Z tohoto důvodu se kombinované podávání cyklosporinu a takrolimu nedoporučuje a pokud podáváme takrolimus pacientům, kteří před tím užívali cyklosporin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 4.4).

Bylo prokázáno, že takrolimus zvyšuje hladiny fenytoinu v krvi.

Takrolimus může snížit clearance steroidních antikoncepčních prostředků. Poněvadž to může mít za následek zvýšené hladiny těchto hormonů v krvi, je třeba opatrnosti při rozhodování o kontracepčních opatřeních.

Znalosti o interakcích takrolimu se statiny jsou omezené. Z klinických údajů lze soudit, že farmakokinetika statinů není současným podáváním takrolimu zásadně ovlivněna.

Údaje ze studií na zvířatech ukázaly, že takrolimus může snižovat clearance a zvyšovat poločas fenobarbitalu a fenazonu.

Kyselina mykofenolová.

U pacientů léčených současně kyselinou mykofenolovou a cyklosporinem je nutno dbát zvýšené opatrnosti při převodu z cyklosporinu, který zasahuje do enterohepatální recirkulace kyseliny mykofenolové, na takrolimus, který tento účinek postrádá. Převedení na takrolimus může vést ke změnám expozice kyselině mykofenolové. Léky, které zasahují do enterohepatálního oběhu, mají schopnost snižovat hladinu kyseliny mykofenolové v plazmě a její účinnost. Při přechodu z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak může být vhodné monitorovat hladinu kyseliny mykofenolové.

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na vakcinaci, takže vakcinace v době léčby takrolimem může být méně účinná. Je třeba se vyhnout použití vakcín se živými oslabenými kmeny (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje žen ukazují, že takrolimus prochází placentou. Existuje riziko hyperkalemie u novorozenců (např. incidence u novorozenců 7,2 %, tj. 8 ze 111), která má tendenci se spontánně upravit. Podání takrolimu těhotným ženám lze zvážit, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a očekávaný prospěch ospravedlní potenciální riziko pro plod. V případě expozice *in utero* se doporučuje sledování novorozence s ohledem na potenciální nežádoucí příhody takrolimu (zvláště vliv na ledviny).

Výsledky neintervennční poregistrační studie bezpečnosti [EUPAS37025]

Poregistrační studie bezpečnosti analyzovala 2 905 těhotenství z Mezinárodního registru těhotenství po transplantaci (TPRI; Transplant Pregnancy Registry International) a hodnotila výsledky u žen léčených takrolimem (383 hlášených prospektivně, včetně 247 pacientek po transplantaci ledviny a 136 pacientek po transplantaci jater) a u žen užívajících jiná imunosupresiva. Na základě omezených údajů (289 prospektivně hlášených těhotenství exponovaných takrolimem v 1. trimestru) výsledky studie nenaznačují zvýšené riziko závažných malformací. U žen léčených takrolimem byla pozorována vyšší prevalence spontánních potratů ve srovnání s alternativními imunosupresivy. U pacientek po transplantaci ledviny byla rovněž mezi ženami léčenými takrolimem zaznamenána vyšší prevalence preeklampsie. Celkově však nebyly k dispozici dostatečné důkazy pro vyvození závěrů o riziku těchto výsledků. Mezi pacientkami po transplantaci ledvin a jater vystavenými takrolimu bylo 45 % – 55 % živě narozených dětí předčasně narozených, přičemž 75 % – 85 % z nich mělo vzhledem ke

gestačnímu věku normální porodní hmotnost. Podobné výsledky byly pozorovány i u jiných imunosupresiv, i když závěrům brání omezené množství údajů.

U potkanů a králíků vykazuje takrolimus embryofetální toxicitu, a to v dávkách, které jsou toxické pro matku (viz bod 5.3).

Kojení

Údaje u člověka potvrdily, že takrolimus je vylučován do mateřského mléka. Poněvadž se nedá vyloučit škodlivý vliv na novorozence, neměly by ženy v době užívání takrolimu kojit.

Fertilita

U potkanů byl pozorován negativní vliv takrolimu na fertilitu samců (snížený počet a pohyblivost spermií) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Takrolimus může způsobit zrakové a neurologické poruchy. Tento účinek může být zvýšen, jestliže je takrolimus podáván současně s alkoholem.

Studie hodnotící účinky takrolimu (Modigraf) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzhledem k základnímu onemocnění a množství současně podávaných léků je profil nežádoucích účinků spojených s imunosupresivou často těžké stanovit.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 10 % pacientů) jsou tremor, porucha funkce ledvin, hyperglykemické stavy, diabetes mellitus, hyperkalemie, infekce, hypertenze a insomnie.

Seznam nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Tak jako u ostatních silně účinných imunosupresiv jsou také při léčbě takrolimem pacienti často vystaveni zvýšenému riziku infekcí (virových, bakteriálních, plísňových, protozoárních). Průběh dříve vzniklých infekcí se může zhoršit. Mohou vzniknout jak generalizované, tak lokalizované infekce. U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Modigraf, byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí CMV, virem BK a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s virem JC.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

U pacientů léčených imunosupresivou je zvýšené riziko vzniku malignit. V souvislosti s léčbou takrolimem byly hlášeny benigní a maligní novotvary, včetně lymfoproliferativních poruch spojených s EBV a malignity kůže.

Poruchy krve a lymfatického systému

časté:	anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormální výsledky analýzy erytrocytů, leukocytóza
méně časté:	koagulopatie, pancytopenie, neutropenie, abnormální výsledky analýz koagulace a krvácení, trombotická mikroangiopatie
vzácné:	trombotická trombocytopenická purpura, hypoprotrombinemie
není známo:	čistá aplazie červené krevní řady, agranulocytóza, hemolytická anemie, febrilní

neutropenie.

Poruchy imunitního systému

U pacientů, kteří užívají takrolimus, byly pozorovány alergické a anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy

vzácné: hirsutismus.

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: diabetes mellitus, hyperglykemické stavy, hyperkalemie
časté: metabolické acidózy, abnormality jiných iontů, hyponatremie, retence tekutin, hypeurikemie, hypomagnesemie, hypokalemie, hypokalcemie, snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
méně časté: dehydratace, hypoglykemie, hypoproteinemie, hyperfosfatemie.

Psychiatrické poruchy

velmi časté: insomnie
časté: zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace, duševní poruchy, depresivní nálada, poruchy nálady, noční můry
méně časté: psychotické poruchy.

Poruchy nervového systému

velmi časté: bolest hlavy, tremor
časté: poruchy nervového systému, záchvatovité stavy, poruchy vědomí, periferní neuropatie, závratě, parestézie a dysestézie, zhoršené psaní
méně časté: encefalopatie, krvácení do centrálního nervového systému a cévní mozkové příhody, kóma, poruchy v řeči a používání jazyka, plegie a paréza, amnézie
vzácné: hypertonie
velmi vzácné: myastenie
není známo: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES).

Poruchy oka

časté: oční poruchy, rozmazané vidění, fotofobie
méně časté: katarakta
vzácné: slepota
není známo: neuropatie zrakového nervu.

Poruchy ucha a labyrintu

časté: tinitus
méně časté: hypakusie
vzácné: percepční hluchota
velmi vzácné: porucha sluchu.

Srdeční poruchy

časté: ischemická choroba srdeční, tachykardie
méně časté: srdeční selhání, ventrikulární arytmie a zástava srdce, supraventrikulární arytmie, kardiomyopatie, ventrikulární hypertrofie, palpitace
vzácné: perikardiální výpotek
velmi vzácné: *Torsades de pointes*.

Cévní poruchy

velmi časté: hypertenze
časté: tromboembolické a ischemické příhody, cévní hypotenzivní poruchy, krvácení, periferní vaskulární poruchy
méně časté: hluboká žilní trombóza končetin, šok, infarkt.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté:	poruchy parenchymu plic, dušnost, pleurální výpotek, kašel, faryngitis, nazální kongesce a záněty
méně časté:	respirační selhání, poruchy respiračního traktu, astma
vzácné:	syndrom akutní respirační tísně.

Gastrointestinální poruchy

velmi časté:	průjem, nauzea
časté:	gastrointestinální příznaky, zvracení, gastrointestinální a abdominální bolest, gastrointestinální zánětlivé stavy, gastrointestinální krvácení, gastrointestinální ulcerace a perforace, ascites, stomatitida a ulcerace, zácpa, dyspeptické příznaky, flatulence, plynatost a dystenze, řídká stolice
méně časté:	akutní a chronická pankreatitida, paralytický ileus, refluxní choroba jícnu, porucha vyprazdňování žaludku
vzácné:	pankreatická pseudocysta, subileus.

Poruchy jater a žlučových cest

časté:	poruchy žlučových cest, hepatocelulární poškození a hepatitidy, cholestáza a ikterus
vzácné:	venookluzivní choroba jater, arteria hepatica
velmi vzácné:	selhání jater.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

časté:	vyrážka, pruritus, alopecie, akné, zvýšené pocení
méně časté:	dermatitis, fotosenzitivita
vzácné:	toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom)
velmi vzácné:	Stevens-Johnsonův syndrom.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

časté:	artralgie, bolest zad, svalové křeče, bolest v končetině
méně časté:	kloubní onemocnění
vzácné:	snížená pohyblivost.

Poruchy ledvin a močových cest

velmi časté:	porucha funkce ledvin
časté:	renální selhání, akutní renální selhání, toxická nefropatie, renální tubulární nekróza, močové abnormality, oligurie, příznaky poškození močového měchýře a uretry
méně časté:	hemolyticko-uremický syndrom, anurie
velmi vzácné:	nefropatie, hemoragická cystitida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

méně časté:	dysmenorea a děložní krvácení.
-------------	--------------------------------

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté:	febrilní stavy, bolest a diskomfort, astenické stavy, edém, porucha percepce tělesné teploty
méně časté:	onemocnění podobající se chřipce, nervozita, abnormální pocit, multiorgánové selhání, pocit tlaku na hrudi, teplotní intolerance
vzácné:	pády, vředy, tíseň na hrudi, žízeň
velmi vzácné:	zmnožení tukové tkáně.

Vyšetření

velmi časté:	abnormální funkční jaterní testy
časté:	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost
méně časté:	zvýšená sérová amyláza, abnormální EKG nálezy, abnormality při vyšetření srdeční frekvence a pulzu, snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi
velmi vzácné:	abnormální echokardiogram, prodloužení intervalu QT na EKG.

Poranění, otravy a procedurální komplikace
časté: primární dysfunkce štěpu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest v končetinách byla popsána v řadě publikovaných kazuistik jako součást syndromu bolesti vyvolané inhibitory kalcineurinu (CIPS). Obvykle se jedná o bilaterální a symetrickou, těžkou a vzestupnou bolest v dolních končetinách a může být spojena se supratherapeutickými hladinami takrolimu. Tento syndrom může reagovat na snížení dávky takrolimu. V některých případech bylo nutné přejít na alternativní imunosupresi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Bylo popsáno několik případů náhodného předávkování takrolimem s následujícími příznaky: tremor, bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie, zvýšené hladiny dusíku močoviny v krvi, koncentrace sérového kreatininu a hladiny alaninaminotransferázy.

Při předávkování takrolimem neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud k němu dojde, je třeba zahájit obecná podpurná opatření a symptomatickou léčbu.

Vysoká molekulární hmotnost, nízká rozpustnost ve vodě a rozsáhlá vazba na erytrocyty a plazmatické bílkoviny jsou důvodem, proč se předpokládá, že takrolimus nebude dialyzovatelný. U ojedinělých pacientů s velmi vysokými plazmatickými hladinami byla při redukci toxických koncentrací takrolimu efektivní hemofiltrace, eventuálně hemodiafiltrace. Při perorální intoxikaci je užitečný výplach žaludku a/nebo použití adsorbentů (jako je aktivní uhlí), pokud se použijí krátce po podání.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Předpokládá se, že účinek takrolimu na molekulární úrovni je zprostředkován vazbou na cytosolový protein (FKBP12), který je zodpovědný za nitrobuněčnou akumulaci sloučeniny. Komplex FKBP12 - takrolimus se specificky a kompetitivně váže na kalcineurin, čímž ho inhibuje. Tím dochází ke kalcium-dependentní inhibici signálních drah T buněk, čímž se zamezí transkripci určité skupiny genů pro lymfokiny. Takrolimus je vysoce účinné imunosupresivum, jehož účinek byl ověřen v pokusech *in vitro* a *in vivo*. Takrolimus zejména inhibuje tvorbu cytotoxických lymfocytů, které jsou hlavně zodpovědné za odhojení štěpů. Potlačuje aktivaci T buněk a proliferaci B buněk, která je závislá na T pomocných buňkách, a také tvorbu lymfokínů (jako např. interleukinu 2, interleukinu 3 a γ -interferonu) a expresi receptorů interleukinu 2.

Klinická účinnost a bezpečnost takrolimu podávaného dvakrát denně u primárních transplantací orgánů

V publikovaných prospektivních studiích byl účinek perorálně podávaného takrolimu (podávaného ve formě přípravku Prograf tobolky) jako primárního imunosupresiva sledován u přibližně 175 pacientů po transplantaci plic, 475 pacientů po transplantaci pankreatu a 630 pacientů po transplantaci střeva. Celkově lze říct, že bezpečnostní profil takrolimu v těchto uveřejněných studiích byl podobný jako v rozsáhlých studiích, kde byl takrolimus použit jako primární léčba u transplantací jater, ledvin a srdce. Výsledky účinnosti v největších studiích každé indikace jsou shrnuty níže.

Transplantace plic

Předběžná analýza nedávné multicentrické studie se zabývala 110 pacienty, kteří podle náhodného výběru 1:1 dostávali buď takrolimus, nebo cyklosporin. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,01 až 0,03 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,05 až 0,3 mg/kg/den. V prvním roce po transplantaci byl hlášen nižší výskyt akutních rejekcí u pacientů léčených takrolimem oproti těm, kteří byli léčeni cyklosporinem (11,5 % proti 22,6 %), nižší výskyt chronických rejekcí a syndromu obliterující bronchiolitidy (2,86 % proti 8,57 %). Podíl jednoletého přežití pacientů byl 80,8 % u takrolimu a 83 % u cyklosporinové skupiny.

Další randomizovaná studie zahrnovala 66 pacientů léčených takrolimem oproti 67 pacientům léčeným cyklosporinem. Léčba takrolimem byla zahájena kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,025 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávce 0,15 mg/kg/den s následným přizpůsobením dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 10 až 20 nanogramů/ml. Jeden rok přežilo 83 % pacientů léčených takrolimem a 71 % těch, kteří byli léčeni cyklosporinem, dvouleté přežití bylo podle uvedeného pořadí 76 % a 66 %. Akutní rejekční příhody na 100 pacientů/dnů byly početně méně časté u skupiny s takrolimem (0,85 příhod), než u skupiny užívající cyklosporin (1,09 příhod). Obliterující bronchiolitida vznikla u 21,7 % pacientů léčených takrolimem a u 38,0 % pacientů cyklosporinové skupiny ($p=0,025$). Přejít na takrolimus byl potřebný u významně větší skupiny pacientů léčených cyklosporinem ($n=13$), než přechod takrolimem léčených pacientů na cyklosporin ($n=2$) ($p=0,02$).

V další dvoucentrické studii bylo náhodně vybráno 26 pacientů do takrolimové skupiny a 24 do cyklosporinové skupiny. Podávání takrolimu bylo zahájeno kontinuální intravenózní infuzí v dávce 0,05 mg/kg/den a perorální takrolimus byl podáván v dávkách 0,1 až 0,3 mg/kg/den s následným přizpůsobováním dávky cílovým minimálním hladinám v rovnovážném stavu v krvi v rozmezí 12 až 15 nanogramů/ml. Jeden rok přežilo 73,1 % pacientů léčených takrolimem a 79,2 % pacientů léčených cyklosporinem. Absence akutní rejekce po transplantaci plic byla vyšší ve skupině léčené takrolimem po 6 měsících (57,7 % proti 45,8 %) i po jednom roce (50 % proti 33,3 %).

Tyto tři studie vykazovaly podobné přežívání. Výskyt akutní rejekce byl ve všech třech studiích početně nižší u takrolimu a jedna ze studií zjistila významně nižší výskyt syndromu obliterující bronchiolitidy při léčbě takrolimem.

Transplantace pankreatu

Multicentrická studie zahrnovala 205 pacientů, kteří podstoupili současnou transplantaci pankreatu a ledvin, z nichž bylo metodou náhodného výběru 103 určeno k užívání takrolimu a 102 užívalo cyklosporin. Počáteční perorální dávka takrolimu podle protokolu byla 0,2 mg/kg/den a později byla přizpůsobována tak, aby bylo dosaženo cílových minimálních hladin v rovnovážném stavu v krvi 8 až 15 nanogramů/ml do pátého dne a 5 až 10 nanogramů/ml po šestém měsíci. Přežívání transplantovaného pankreatu jeden rok po operaci bylo významně vyšší u takrolimu – 91,3 %, než u cyklosporinu – 74,5 % ($p<0,0005$), zatímco přežití ledvinového štěpu bylo v obou skupinách podobné. Celkem 34 pacientů bylo převedeno z léčby cyklosporinem na takrolimus, ale pouze 6 pacientů léčených takrolimem vyžadovalo převedení na alternativní terapii.

Transplantace střeva

Uveřejněná klinická studie z jednoho centra o použití perorálního takrolimu k primární léčbě po transplantaci střeva ukázala, že vypočítaná četnost přežití 155 pacientů (65 po transplantaci pouze střeva, 75 po transplantaci jater a střeva, 25 po multiviscerální transplantaci), kteří dostávali takrolimus a prednizon byla 75 % po jednom roce, 54 % po 5 letech a 42 % po 10 letech. V prvních letech byla počáteční perorální dávka takrolimu 0,3 mg/kg/den. Současně se vzrůstající zkušeností se v průběhu 11 let trvale zlepšovaly i výsledky. Zřejmě k tomu přispěla v této indikaci během let řada inovací, jako například technika pro časnou detekci infekce virem Epstein-Barr (EBV) a CMV, augmentace kostní dřeně, současné užívání daklizumabu, antagonisty interleukinu 2, nižší počáteční dávky takrolimu s cílovými minimálními hladinami v rovnovážném stavu 10 až 15 nanogramů/ml a nejnověji také ozáření alotransplantátu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Bylo prokázáno, že u člověka může docházet k absorpci takrolimu v celém zažívacím traktu. Celkově je takrolimus rychle absorbován.

Modigraf granule je forma s okamžitým uvolňováním takrolimu a podáváním dvakrát denně. Po perorálním podání přípravku Modigraf granule je maximální koncentrace ($C_{\max}$) takrolimu v krvi v průměru dosaženo po přibližně 2 – 2,5 hodinách. Absorpce takrolimu je variabilní. Výsledky bioekvivalenční studie po jednorázovém podání zdravým dospělým dobrovolníkům prokázala, že biologická dostupnost přípravku Modigraf granule byla přibližně o 20 % vyšší než tobolek Prograf. Průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (stanovená u tobolek Prograf) leží v rozmezí 20 – 25 % (individuální rozmezí u dospělých pacientů je 6 – 43 %, u dětí po transplantaci ledvin 3 – 77 %). Perorální biologická dostupnost takrolimu byla snižena, pokud byl podán po jídle. Žluč neovlivňuje absorpci takrolimu; léčbu přípravkem Modigraf granule lze tedy zahájit perorálně. Ukazuje se, že takrolimus je u některých pacientů absorbován kontinuálně po prodlouženou dobu, což vede k poměrně plochému absorpčnímu profilu.

Rychlost a rozsah absorpce takrolimu je největší nalačno. Přítomnost potravy snižuje rychlost i rozsah absorpce takrolimu. Tento vliv je zvláště významný u potravy s vysokým obsahem tuku, méně zřetelný je u potravy s vysokým obsahem sacharidů.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci jater byla biologická dostupnost takrolimu po perorální aplikaci snižena, když byl podán po jídle se středním obsahem tuku (34 % energetické hodnoty).

Evidentní bylo snížení AUC (27 %) a $C_{\max}$ (50 %) a zvýšení $t_{\max}$ (173 %) v plné krvi.

Ve studii se stabilizovanými pacienty po transplantaci ledvin, kterým byl podán takrolimus okamžitě po standardní kontinentální snídani, byl účinek na biologickou dostupnost po perorálním podání méně zřetelný. Poklesy v AUC (2 – 12 %) a $C_{\max}$ (15 – 38 %) a vzestup $t_{\max}$ (38 – 80 %) v plné krvi byly zřejmé.

U přípravku Modigraf existuje těsná korelace mezi AUC a minimálními hladinami v rovnovážném stavu v plné krvi. Monitorování minimálních hladin v rovnovážném stavu v plné krvi je proto vhodným způsobem pro odhad systémové expozice.

Distribuce

Distribuce takrolimu po intravenózním podání má u člověka bifázický průběh. V systémovém oběhu se takrolimus silně váže na erytrocyty, což má za následek distribuční poměr koncentrací mezi plnou krví a plazmou 20:1. V plazmě se takrolimus velkou měrou (> 98,8 %) váže na plazmatické bílkoviny, hlavně na sérový albumin a α -1-kyselé glykoprotein.

Takrolimus je v těle do velké míry distribuován. Distribuční objem v rovnovážném stavu odvozený od plazmatické koncentrace je přibližně 1300 l (u zdravých subjektů). Odpovídajícím údajem v plné krvi je průměrně 47,6 l.

Biotransformace

Takrolimus je z velké části metabolizován v játrech, primárně cytochromem P450-3A4 (CYP3A4) a cytochromem P450-3A5 (CYP3A5). Takrolimus je také ze značné části metabolizován ve střevní stěně. Bylo identifikováno několik metabolitů. Pouze u jednoho z nich byla *in vitro* prokázána imunosupresivní aktivita podobná takrolimu. Ostatní metabolity vykazovaly pouze malou nebo žádnou imunosupresivní aktivitu. V systémovém oběhu byl nalezen pouze jeden z neaktivních metabolitů v nízkých koncentracích. Metabolity tedy nepřispívají k farmakologické aktivitě takrolimu.

Eliminace

Takrolimus je látka s nízkou clearance. U zdravých subjektů byla celková tělesná clearance stanovená z koncentrací v plné krvi v průměru 2,25 l/hod. U dospělých pacientů po transplantaci jater, ledvin a srdce byla naměřena clearance 4,1 l/hod., 6,7 l/hod. a 3,9 l/hod. podle uvedeného pořadí.

Předpokládá se, že takové faktory jako nízký hematokrit a nízká hladina bílkovin, které mají za následek zvýšení podílu nevázané frakce takrolimu, nebo zvýšení metabolismu indukované kortikosteroidy mohou být odpovědné za vyšší clearance pozorované u příjemců transplantátů.

Poločas takrolimu je dlouhý a variabilní. U zdravých subjektů byl průměrný poločas stanovený v plné krvi přibližně 43 hodin. U dospělých pacientů po transplantaci jater byl průměrně 11,7 hodin, u dětí po

transplantaci jater v průměru 12,4 hodin, v porovnání s 15,6 hodin u dospělých pacientů po transplantaci ledvin. Zvýšené hodnoty clearance přispívají ke kratšímu poločasů pozorovanému u pacientů po transplantacích.

Po intravenózním i perorálním podání takrolimu značeného ^{14}C se většina radioaktivity eliminovala stolicí. Přibližně 2 % se vyloučila močí. Méně než 1 % nezměněného takrolimu bylo detekováno v moči a stolicí, což ukazuje, že takrolimus je takřka úplně metabolizován před eliminací a že žluč má zásadní roli v procesu eliminace.

Pediatrické údaje

U dětských pacientů po transplantaci jater je průměrná perorální biologická dostupnost takrolimu (hodnocená po podání přípravku Modigraf granule) $26 \% \pm 23 \%$ (individuální rozmezí u dětí po transplantaci jater je 4 – 80 %). Údaje o perorální biologické dostupnosti přípravku Modigraf v jiných indikacích nejsou k dispozici.

Po perorálním podání (0,30 mg/kg/den) dětem po transplantaci jater bylo u většiny pacientů dosaženo ustálené koncentrace takrolimu do 3 dnů. Celková clearance u dětí po transplantaci jater a ledvin dosahovala hodnot $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg, resp. $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg. V rámci omezených pediatrických klinických výzkumů byla pozorována značná variabilita v celkové clearance a poločasu v závislosti na věku, a to zejména u malých dětí.

Biologický poločas u dětských pacientů po transplantaci se v průměru pohybuje kolem 12 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na potkanech a paviánech byly nejvíce postiženými orgány ledviny a pankreas. U potkanů měl takrolimus toxické účinky na nervový systém a oči. U králíků byly po intravenózním podání takrolimu pozorovány reverzibilní kardiotoxické účinky.

U některých živočišných druhů se objevilo prodloužení QT intervalu po intravenózním podání dávky od 0,1 do 1,0 mg/kg formou rychlé infuze/bolusové injekce. Maximální koncentrace v krvi, dosažené těmito dávkami, přesahovaly hodnotu 150 nanogramů/ml, což je více než 6násobek průměrné maximální koncentrace naměřené při použití přípravku Modigraf při transplantaci v klinické praxi. U potkanů a králíků byla pozorována embryofetální toxicita, a to pouze v dávkách, které způsobily významné poškození mateřského organismu. U potkanů byly po podání toxických dávek postiženy samičí rozmnožovací funkce včetně porodu a potomstvo vykazovalo sníženou porodní hmotnost, životaschopnost a zhoršení růstu.

U potkanů byl zaznamenán nepříznivý účinek takrolimu na samčí plodnost projevující se sníženým množstvím a sníženou pohyblivostí spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E464)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468).

6.2 Inkompatibility

Takrolimus není kompatibilní s plasty obsahujícími PVC (polyvinylchlorid). Pomůcky, které se používají k přípravě nebo podávání suspenze, např. pohárky, šálky nebo hadičky nesmí obsahovat PVC.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Suspenze musí být podána ihned po přípravě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Sáčky složené z vrstev polyetyléntereftalátové (PET), hliníkové (Al) a polyetylénové fólie (PE).

Velikost balení: krabička obsahující 50 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vzhledem k imunosupresivním účinkům takrolimu je třeba se v případě lékových forem určených k injekčnímu podání, prášku nebo granulí obsažených v přípravcích obsahujících takrolimus během přípravy vyvarovat inhalace nebo přímého kontaktu s kůží či sliznicemi. Pokud k takovému kontaktu dojde, kůži omyjte a postižené oko či oči vypláchněte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/09/523/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 17. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi
tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje tacrolimusum 0,2 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 sáčků obsahujících granule pro perorální suspenzi.

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Z granulí připravte suspenzi ve vodě.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Suspenze musí být podána ihned po přípravě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/523/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

modigraf 0,2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi
tacrolimusum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi
tacrolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 sáčků obsahujících granule pro perorální suspenzi.

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Z granulí připravte suspenzi ve vodě.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Suspenze musí být podána ihned po přípravě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/523/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

modigraf 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi
tacrolimusum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Modigraf 0,2 mg granule pro perorální suspenzi

Modigraf 1 mg granule pro perorální suspenzi

tacrolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Modigraf a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Modigraf užívat
3. Jak se Modigraf užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Modigraf uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Modigraf a k čemu se používá

Modigraf obsahuje léčivou látku takrolimus. Je to imunosupresivum. Imunitní systém Vašeho těla se poté, co Vám byl transplantován nějaký orgán (např. játra, ledviny, srdce), bude snažit tento orgán odloučit. Modigraf se používá k řízení Vaší imunitní odpovědi tak, aby Vaše tělo transplantovaný orgán přijalo.

Modigraf Vám také může být předepsán, pokud již dochází k odlučování jater, ledviny, srdce nebo jiného orgánu, který Vám byl transplantován, nebo pokud jakákoli léčba, kterou jste užíval(a), nebyla ke kontrole Vaší imunitní odpovědi po transplantaci dostačující.

Modigraf se používá u dospělých a dětí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Modigraf užívat

Neužívejte Modigraf

- jestliže jste alergický(á) na takrolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na sirolimus nebo některé makrolidové antibiotikum (např. erythromycin, klaritromycin, josamycin).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Modigraf se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud máte nebo jste měl(a) problémy s játry
- pokud máte průjem déle než jeden den
- pokud pociťujete silnou bolest břicha spojenou nebo nespojenou s dalšími příznaky, jako je třesavka, horečka, pocit na zvracení nebo zvracení
- pokud máte změnu elektrické aktivity srdce nazývanou „prodloužení QT intervalu“
- pokud máte nebo jste měl poškození malých krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie/trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko-uremický syndrom, Pak sdělte svému lékaři, pokud budete mít horečku, podkožní podlitiny (mohou vypadat jako červené tečky), nevysvětlitelné vyčerpání, zmatenost, zažloutlou kůži nebo oči, snížený výdej moči, ztrátu zraku a křeče (viz bod 4). Pokud se současně užívají takrolimus a sirolimus nebo

everolimus, je riziko vzniku těchto příznaků vyšší.

Vyhnete se užívání rostlinných léčivých přípravků, např. třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) i jiných rostlinných přípravků, protože mohou ovlivnit účinek a potřebnou dávku přípravku Modigraf. Pokud jste na pochybách, poraďte se se svým lékařem dříve, než užijete jakýkoli rostlinný přípravek nebo léčivo.

Lékař možná bude potřebovat upravit Vaši dávku přípravku Modigraf.

Máte být v pravidelném kontaktu se svým lékařem. Lékař Vám bude možná čas od času potřebovat provést vyšetření krve, moči, srdce a zraku, aby mohl nastavit správnou dávku přípravku Modigraf.

Pokud užíváte Modigraf, nemáte se příliš vystavovat slunečnímu nebo UV (ultrafialovému) záření. Imunosupresiva (jako Modigraf) totiž mohou zvýšit riziko vzniku nádorů kůže. V případě vystavení slunečnímu záření noste proto vhodné ochranné oblečení a používejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Opatření pro zacházení:

Během přípravy je třeba se vyvarovat přímého kontaktu s jakoukoli částí těla, jako například kůží či očima, nebo vdechnutí injekčních roztoků, prášku či granulí obsažených v přípravcích obsahujících takrolimus. Pokud takový kontakt nastane, kůži omyjte a oči vypláchněte.

Další léčivé přípravky a Modigraf

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Nedoporučuje se užívat Modigraf současně s cyklosporinem (další přípravek, který lze použít pro prevenci odmítnutí orgánu při transplantaci).

Pokud potřebujete navštívit jiného lékaře než svého transplantologa, sdělte mu, že užíváte takrolimus. Pokud byste měl(a) užívat jiný lék, který může zvyšovat nebo snižovat hladinu takrolimu v krvi, může být nutné, aby se Váš lékař poradil s Vaším transplantologem.

Hladiny přípravku Modigraf v krvi mohou být ovlivněny jinými léky, které užíváte, a naopak hladiny jiných léků mohou být ovlivněny užíváním přípravku Modigraf. To může vyžadovat přerušení, zvýšení nebo snížení dávky přípravku Modigraf.

U některých pacientů došlo během užívání jiných léků ke zvýšení hladin takrolimu v krvi. To by mohlo vést k závažným nežádoucím účinkům, jako jsou problémy s ledvinami, problémy s nervovým systémem a poruchy srdečního rytmu (viz bod 4).

Účinek na hladinu přípravku Modigraf v krvi se může objevit velmi brzy po zahájení užívání jiného léku, proto může být nutné časté průběžné sledování hladiny přípravku Modigraf v krvi během několika prvních dnů po zahájení léčby jiným lékem a často i během léčby jiným přípravkem. Některé další léky mohou způsobit snížení hladiny takrolimu v krvi, což by mohlo zvýšit riziko odmítnutí transplantovaného orgánu. Zvláště byste měl(a) upozornit svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) tyto léčivé přípravky:

- antimykotika a antibiotika, zvláště tzv. makrolidová antibiotika, používaná k léčbě infekcí např. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klotrimazol, isavuconazol, mikonazol, kaspofungin, telithromycin, erythromycin, klarithromycin, josamycin, azithromycin, rifampicin, rifabutin, isoniazid a flukloxacilin
- letermovir používaný k prevenci onemocnění způsobeném CMV (lidský cytomegalovirus)
- inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir, nelfinavir, sachinavir), kobicistat (lék zlepšující účinnost některých léků) a kombinované tablety nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV (efavirenz, etravirin, nevirapin) používané k léčbě HIV infekce
- inhibitory HCV proteázy (např. telaprevir, boceprevir, kombinace ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem i bez něj, elbasvir/grazoprevir a glekaprevir/pibrentasvir), používané k léčbě infekční žloutenky typu C

- nilotinib a imatinib, idelalisib, ceritinib, krizotinib, apalutamid, enzalutamid nebo mitotan (používané k léčbě určitého druhu rakoviny)
- kyselinu mykofenolovou, používanou k potlačení imunitního systému, aby se zabránilo odmítnutí transplantátu
- léčivé přípravky na žaludeční vředy a kyselý reflux (např. omeprazol, lansoprazol nebo cimetidin)
- antiemetika, používaná k léčbě pocitu na zvracení a zvracení (např. metoklopramid)
- cisaprid nebo antacidum hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý používané k léčbě pálení žáhy
- antikoncepční tablety, hormonální přípravky s ethinylestradiolem nebo danazolem
- léčivé přípravky na vysoký krevní tlak nebo problémy se srdcem (např. nifedipin, nikardipin, diltiazem a verapamil)
- antiarytmika (amiodaron), léčivé přípravky používané ke kontrole arytmií (nepravidelné bušení srdce)
- léčivé přípravky známé jako „statiny“, které se používají k léčbě zvýšeného cholesterolu a triglyceridů
- antiepileptické léčivé přípravky karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital
- metamizol, používaný k léčbě bolesti a horečky
- kortikosteroidy prednisolon a methylprednisolon, patřící do skupiny kortikosteroidů užívaných k léčbě zánětů nebo k potlačení imunitního systému (např. při odhojování transplantátu)
- nefazodon, používaný k léčbě deprese
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) či extrakt z rostliny *Schisandra sphenanthera* (klanopraška klínovitá)
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Sdělte svému lékaři, pokud podstupujete léčbu žloutenky typu C (hepatitida C). Léčba žloutenky typu C může změnit funkci jater a ovlivnit hladinu takrolimu v krvi. Hladiny takrolimu v krvi mohou klesat nebo se mohou zvyšovat v závislosti na lécích předepsaných k léčbě žloutenky typu C. Po zahájení léčby žloutenky typu C bude možná nutné, aby Váš lékař pečlivě sledoval hladiny takrolimu v krvi a provedl nezbytné úpravy dávky přípravku Modigraf.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo potřebujete užívat ibuprofen (k léčbě horečky, zánětu a bolesti), antibiotika (kotrimoxazol, vankomycin nebo aminoglykosidová antibiotika, jako je gentamicin), amfotericin B (k léčbě plísňové infekce) nebo protivirové léky (k léčbě virové infekce, např. aciklovir, ganciklovir, cidofovir, foskarnet). Jejich současné podávání s přípravkem Modigraf může zhoršit problémy s ledvinami nebo nervovým systémem.

Sdělte svému lékaři, pokud užíváte sirolimus nebo everolimus. Pokud se tarolimus užívá se sirolimem nebo everolimem, může se zvýšit riziko vzniku trombotické mikroangiopatie, trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko- uremického syndromu (viz bod 4).

Váš lékař také potřebuje vědět, zda užíváte přípravky doplňující draslík nebo některá diuretika užívaná při selhání srdce, vysokém krevním tlaku a chorobách ledvin (např. amilorid, triamteren nebo spironolakton) nebo antibiotika trimethoprim a kotrimoxazol, která mohou zvýšit hladinu draslíku v krvi, nesteroidní antirevmatika (NSA, např. ibuprofen) používané při horečce, zánětech a bolestech, protisrážlivé léky („ředící“ krev) nebo perorální (k ústnímu podání) léky na cukrovku v období, kdy užíváte Modigraf.

Pokud potřebujete projít nějakým očkováním, řekněte to, prosím, svému lékaři předem.

Modigraf s jídlem a pitím

Obecně by se měl Modigraf užívat na lačno nebo nejméně 1 hodinu před jídlem, případně 2-3 hodiny po jídle. Během užívání přípravku Modigraf nejezte grapefruity ani nepijte grapefruitovou šťávu, protože mohou ovlivnit hladiny léku v krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Výsledky těhotenství u žen léčených

takrolimem a u žen léčených jinými imunosupresivy byly hodnoceny ve studii. Ačkoli v této studii nebyl dostatek údajů k vyvození závěrů, u pacientek po transplantaci jater a ledvin léčených takrolimem byl hlášen vyšší výskyt potratů a u pacientek po transplantaci ledvin vyšší výskyt přetrvávající hypertenze (vysokého tlaku) spojené se ztrátou bílkovin v moči, která se rozvíjí během těhotenství nebo v období po porodu (stav nazývaný preeklampsie). Nebylo zjištěno zvýšené riziko závažných vrozených vad spojených s užíváním přípravku Modigraf. Modigraf přechází do mateřského mléka. Pokud užíváte Modigraf, nemáte kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud se při užívání přípravku Modigraf cítíte ospalý(á), máte závratě nebo problémy s ostrým viděním. Tyto účinky jsou častější, pokud zároveň pijete alkohol.

Modigraf obsahuje laktosu a sodík

Modigraf obsahuje laktosu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Modigraf užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Modigraf může předepisovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů po transplantaci a má zkušenosti s použitím léčivých přípravků, jež regulují tělesný imunitní systém (imunosupresiva).

Když dostáváte v lékárně předepsaný lék, vždy se ujistěte, že dostáváte stále stejný přípravek obsahující takrolimus, kromě případů, že se Váš transplantolog rozhodl provést změnu na jiný přípravek s takrolimem.

Tento přípravek byste měl(a) užívat dvakrát denně. Pokud má přípravek, který dostanete, odlišný fyzický vzhled od běžných bílých granulí nebo pokud se změnily pokyny ohledně dávky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem nebo lékárníkem a ověřte si, že máte správný lék.

Počáteční dávku k prevenci odhojení Vašeho transplantovaného orgánu určí Váš lékař výpočtem na základě Vaší tělesné hmotnosti. Tato dávka podávaná ihned po transplantaci leží obvykle v rozmezí 0,075 – 0,30 mg/kg hmotnosti/den v závislosti na transplantovaném orgánu. Při léčbě odhojení se může použít stejná dávka.

Vaše dávka závisí na Vašem celkovém zdravotním stavu a na tom, které další imunitu potlačující léčivé přípravky užíváte.

Děti a dospívající

Děti a dospívající dostávají dávky přípravku Modigraf vypočtené stejným způsobem jako u dospělých. Obecně potřebují děti vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti, aby bylo dosaženo stejné hladiny účinnosti v krvi jako u dospělých.

Po zahájení léčby přípravkem Modigraf bude Váš lékař provádět častá vyšetření krve, aby mohl stanovit správnou dávku a pak ji čas od času upravovat. Jakmile se Váš stav stabilizuje, lékař pravděpodobně dávku přípravku Modigraf sníží. Lékař Vám přesně řekne, kolik sáčků se má užívat.

Modigraf budete užívat každý den tak dlouho, dokud budete potřebovat potlačení imunity, aby se zabránilo odhojení orgánu, který Vám byl transplantován. Měl(a) byste být v pravidelném kontaktu se svým lékařem.

Modigraf se užívá perorálně (ústním podáním) dvakrát denně ráno a večer. Užívejte Modigraf na lačno nebo 2-3 hodiny po jídle. Vyčkejte pak alespoň 1 hodinu, než budete znovu jíst.

Jak připravit sáčky Modigraf k použití?

Váš lékař Vám řekne, kolik sáčků a množství vody na rozpuštění se má použít, aby vznikla suspenze. Pro přesné změření množství vody můžete použít stříkačku nebo odměrný válec.

Nalijte předepsané množství vody (pokojové teploty) do sklenice nebo šálku (až do maximálního množství 50 ml). Šálek s vodou postavte na pevnou podložku. Nepoužívejte šálky nebo lžičky vyrobené z PVC (polyvinylchlorid) při přípravě, protože léčivá látka přípravku Modigraf se může na PVC vázat.

Opatrně otevřete předepsané množství sáčků, např. nůžkami, v místě označeném šipkou. Držte otevřený sáček mezi palcem a ukazovákem otevřenou stranou dolů nad šálkem. Opatrně poklepejte na uzavřený konec sáčku a vysypte obsah každého sáčku do sklenice nebo šálku s vodou. Nepoužívejte žádné pomůcky ani tekutiny pro lepší vyprázdnění sáčku. Pokud dodržíte pokyny, získáte ze sáčku správné množství granulí. Je normální, že nějaké granule zůstanou uvnitř, sáček je tak navržen. Promíchávejte nebo jemně pohybujte šálkem krouživými pohyby, dokud nevznikne suspenze. Suspenzi lze natáhnout do stříkačky nebo ji přímo vypít. Tekutina má sladkou chuť. Vypláchněte sklenici nebo šálek ještě jednou stejným množstvím vody a tuto vodu také vypijte. Tekutinu je nutno vypít ihned po přípravě.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Modigraf, než jste měl(a)

Pokud náhodou užijete příliš mnoho přípravku Modigraf, okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Modigraf

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Pokud jste zapomněl(a) užít Modigraf, počkejte, dokud není čas na další dávku a pak pokračujte v dávkování jako před tím.

Jestliže jste přestal(a) užívat Modigraf

Pokud přestanete užívat Modigraf, zvyšuje se nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu.

Nevysazujte léčbu, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Modigraf snižuje obranyschopnost organismu (oslabuje imunitní systém), který potom není tak účinný v boji s infekcí. Pokud užíváte Modigraf, můžete být proto náchylnější k infekcím. Některé mohou být závažné až fatální, patří k nim infekce způsobené bakteriemi, viry, plísněmi, parazity a další infekce. Sdělte okamžitě svému lékaři, pokud zaznamenáte známky infekce jako:

- horečka, kašel, sucho v krku, pocit únavy nebo obecně se necítíte dobře
- ztráta paměti, ztížené myšlení, potíže s chůzí, ztráta zraku – mohou být důsledkem velmi vzácné závažné infekce v mozku, která může být i fatální (Progresivní multifokální leukoencefalopatie - PML).

Mohou se vyskytnout závažné nežádoucí účinky včetně alergických a anafylaktických reakcí (velmi závažný typ alergické reakce s mdlobami a dechovými obtížemi, který vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc). Po léčbě přípravkem Modigraf byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte nebo se domníváte, že byste mohli(a) mít, některý z následujících nežádoucích účinků:

Závažné časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- perforace v trávicím traktu: silné bolesti břicha doprovázené nebo nedoprovázené zimnicí, horečkou, pocitem na zvracení nebo zvracením.
- nedostatečná funkce transplantovaného orgánu.

- rozmazané vidění.

Závažné méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- trombotická mikroangiopatie (poškození malých krevních cév) včetně hemolyticko-uremického syndromu, stav s následujícími příznaky: slabé nebo žádné vylučování moči (akutní selhání ledvin), extrémní únava, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka) a neobvyklé podlitiny nebo krvácení a příznaky infekce.

Závažné vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů):

- trombotická trombocytopenická purpura je stav projevující se poškozením malých krevních cév a charakterizovaný horečkou a tvorbou podlitin pod kůží, které mohou vypadat jako malé červené tečky, doprovázený nebo nedoprovázený nevysvětlitelnou extrémní únavou, zmateností, zežloutnutím kůže nebo očí (žloutenka), s příznaky akutního selhání ledvin (slabé nebo žádné vylučování moči), ztráta zraku a záchvaty.
- toxická epidermální nekrolýza: narušená a puchýřkovitá kůže nebo sliznice, červená otékající kůže, která může pokrýt velkou část těla.
- slepota.

Závažné velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů):

- Stevensův-Johnsonův syndrom: nevysvětlitelná rozsáhlá bolest kůže, otok obličeje, závažné onemocnění projevující se výskytem puchýřů na kůži, ústech, očích a na pohlavním ústrojí, kopřivka, otok jazyka, rudá nebo nachová vyrážka kůže, která se rozšiřuje, olupování kůže.
- *Torsades de pointes*: změny v srdeční frekvenci, která může nebo nemusí být spojena s příznaky jako bolest na hrudi (angina pectoris), mdloby, závrať nebo pocit na zvracení, pocit zrychleného bušení srdce a těžkosti s dýcháním.

Závažné nežádoucí účinky – četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit):

- infekce při oslabení (bakteriální, plísňová, virová a parazitární): dlouhodobý průjem, horečka, bolest v krku.
- po léčbě přípravkem Modigraf byly hlášeny nezhoubné i zhoubné nádory jako důsledek imunosuprese.
- byly hlášeny případy tzv. čisté aplazie červené krevní řady (velmi závažné snížení počtu červených krvinek), hemolytické anemie (snížení počtu červených krvinek následkem jejich zvýšeného rozpadu doprovázené únavou) a febrilní neutropenie (horečkou doprovázené snížení počtu bílých krvinek, které jsou zodpovědné za boj s infekcí). Není známo, jak často dochází k těmto nežádoucím účinkům. Nemusíte mít žádné příznaky nebo v závislosti na závažnosti stavu můžete pociťovat vyčerpání, apatii, abnormální bledost kůže, zkrácený dech, závrať, bolest hlavy, bolest na hrudi, pocit chladu na rukou a nohou.
- případy agranulocytózy (závažné snížení počtu bílých krvinek doprovázené vřidky v ústech, horečkou a infekcí (infekcemi)). Nemusíte mít žádné příznaky nebo můžete mít náhlý pocit horečky, třesavky nebo bolesti v krku.
- alergické a anafylaktické reakce s následujícími příznaky: náhlá svědivá vyrážka (kopřivka), otoky rukou, nohou, kotníku, tváře, rtů, úst a hrdla (což může způsobit těžkosti s polykáním nebo dýcháním) a můžete mít pocit na omdlení.
- syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: bolest hlavy, zmatenost, změny nálady, záchvaty a poruchy vidění. Tyto známky mohou být známkou poruchy označované jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, který byl zaznamenán u některých pacientů léčených takrolimem.
- Optická neuropatie (abnormalita zrakového nervu): potíže s viděním, jako je rozmazané vidění, změny v barevném vidění, potíže s viděním podrobností nebo omezení zorného pole.

Při užívání přípravku Modigraf se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky, které mohou být závažné:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- zvýšená hladina cukru v krvi, cukrovka, zvýšená hladina draslíku v krvi

- nespavost
- třes, bolest hlavy
- zvýšený krevní tlak
- abnormální funkční jaterní testy
- průjem, pocit na zvracení
- ledvinové obtíže.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- pokles počtu krevních buněk (krevních destiček, červených nebo bílých krvinek), zvýšení počtu bílých krvinek, změny v počtu červených krvinek (patrné z krevních testů)
- snížené hladiny hořčíku, fosfátů, draslíku, vápníku nebo sodíku v krvi, nadbytek vody v těle, zvýšené hladiny kyseliny močové nebo tuků v krvi, snížená chuť k jídlu, zvýšená kyselost krve, jiné změny hladin iontů v krvi (patrné z krevních testů)
- příznaky úzkosti, zmatenost a dezorientace, deprese, změny nálady, noční můry, halucinace, duševní poruchy
- záchvaty, poruchy vědomí, pocity necitlivosti a brnění (někdy bolestivé) v rukou a nohou, závratě, zhoršené psaní, poruchy nervového systému
- zvýšená citlivost na světlo, poruchy oka
- ušní šelest
- snížení krevního průtoku v srdečních cévách, zvýšená srdeční frekvence
- krvácení, částečné nebo úplné ucpání krevních cév, snížený krevní tlak
- dýchavičnost, poruchy plicní tkáně, hromadění tekutiny kolem plic, zánět v krku, kašel, příznaky podobné chřipce
- záněty nebo vředy způsobující bolesti břicha nebo průjem, žaludeční krvácení, záněty nebo vředy v ústech, hromadění tekutiny v břiše, zvracení, bolest břicha, porucha trávení, zácpa, plynatost, nadýmání, průjem, žaludeční problémy
- poruchy žlučových cest, žloutenka jaterního původu, poškození jaterní tkáně a zánět jater
- svědění, vyrážka, vypadávání vlasů, akné, zvýšené pocení
- bolesti kloubů, bolesti končetin, zad a nohou, svalové křeče
- nedostatečná funkce ledvin, snížená tvorba moči, ztížené nebo bolestivé močení
- celková slabost, horečka, hromadění vody v těle, bolest a nepříjemný pocit, zvýšená hladina enzymu alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost, porucha vnímání tělesné teploty.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- změny krevní srážlivosti, pokles počtu všech druhů krevních buněk (patrné z krevních testů)
- dehydratace (odvodnění organismu)
- snížené hladiny bílkovin nebo cukrů v krvi, zvýšená hladina fosfátů v krvi
- kóma, krvácení do mozku, cévní mozková příhoda, ochrnutí, mozkové poruchy, poruchy řeči a používání jazyka, poruchy paměti
- zákal čočky
- zhoršení sluchu
- nepravidelný tep srdce, zástava srdce, snížený srdeční výkon, choroby srdečního svalu, zvětšení srdeční svaloviny, bušení srdce, abnormální EKG nálezy, abnormality srdeční frekvence a pulsu
- krevní sraženiny v cévách končetin, šok
- dechové obtíže, poruchy dýchacího systému, astma
- neprůchodné střevo, zvýšená hladina enzymu amylázy v krvi, zpětný tok (reflux) žaludečního obsahu do krku, opožděné vyprazdňování žaludku
- záněty kůže, pocit pálení při oslunění
- poruchy kloubů
- neschopnost se vymočit, bolestivá menstruace a abnormální menstruační krvácení
- víceorgánová selhání, onemocnění podobné chřipce, zvýšená citlivost na teplo a chlad, pocit tlaku v hrudníku, pocit roztřesenosti, abnormální pocit, zvýšená hladina enzymu laktát-dehydrogenázy v krvi, pokles tělesné hmotnosti.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 pacientů):

- drobná krvácení do kůže v důsledku krevních sraženin
- zvýšená svalová ztuhlost
- hluchota
- hromadění tekutiny kolem srdce
- náhlá dušnost
- tvorba cyst ve slinivce břišní
- poruchy cévního zásobení jater
- zvýšené ochlupení
- žízení, pády, pocit tísně na hrudi, snížená pohyblivost, vředy.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 pacientů):

- svalová slabost
- abnormální nález při ultrazvukovém vyšetření srdce
- selhání jater
- bolestivé močení s výskytem krve v moči
- zmnožení tukové tkáně.

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících se mohou vyskytovat stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Modigraf uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Suspenzi je nutno užít ihned po přípravě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Modigraf obsahuje

- Léčivou látkou je tacrolimusum.
Jeden sáček přípravku Modigraf 0,2 mg granule obsahuje tacrolimusum 0,2 mg (ve formě monohydrátu).
Jeden sáček přípravku Modigraf 1 mg granule obsahuje tacrolimusum 1 mg (ve formě monohydrátu).
- Pomocnými látkami jsou: Monohydrát laktosy, hypromelosa (E464) a sodná sůl kroskarmelosy (E468).

Jak Modigraf vypadá a co obsahuje toto balení

Modigraf granule pro perorální suspenzi jsou bílé granule balené v sáčkích. K dispozici jsou balení obsahující 50 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Bezplatná linka ze severního Irska:
0800 783 5018
Mezinárodní telefon: +353 (0)1 4671555

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.