

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 0,5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 51,09 mg di lattosio.

L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 102,17 mg di lattosio.

L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 3 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 306,52 mg di lattosio.

L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ciascuna capsula rigida a rilascio prolungato contiene 5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti: ciascuna capsula contiene 510,9 mg di lattosio.

L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare la capsula contiene tracce di lecitina di soia (0,48% della composizione totale dell'inchiostro per stampa).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Capsule di gelatina con impresso in rosso "0.5 mg" sulla parte superiore giallo chiaro della capsula e "★647" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Capsule di gelatina con impresso in rosso "1 mg" sulla parte superiore bianca della capsula e "★ 677" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Capsule di gelatina con impresso in rosso "3 mg" sulla parte superiore arancione della capsula e "★ 637" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Capsule di gelatina con impresso in rosso "5 mg" sulla parte superiore rosso grigiastra della capsula e "★ 687" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti adulti riceventi trapianto allogenico di rene o di fegato.

Tattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri immunosoppressori nei pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Advagraf è una formulazione orale di tacrolimus in dose unica giornaliera. La terapia con Advagraf richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed attrezzato. La prescrizione del medicinale, così come le modifiche della terapia immunosoppressiva in corso, devono essere effettuate soltanto da medici con esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e del paziente trapiantato.

Lo scambio involontario, non intenzionale o senza supervisione, tra le formulazioni a rilascio immediato e a rilascio prolungato di tacrolimus, è pericoloso. Ciò può portare al rigetto dell'organo o a un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse, compresa una scarsa o un'eccessiva immunosoppressione, effetti dovuti a differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione sistemica a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime di dosaggio giornaliero; cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto la stretta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Dopo il passaggio a una qualsiasi formulazione alternativa, deve essere effettuato un monitoraggio terapeutico del farmaco e devono essere effettuati aggiustamenti di dose per assicurare che sia mantenuta l'esposizione sistemica a tacrolimus.

Posologia

Le dosi iniziali raccomandate, presentate qui di seguito, devono servire soltanto come indicazione generale. Nella fase iniziale del periodo post-operatorio Advagraf viene normalmente somministrato in associazione ad altri medicinali immunosoppressivi. La dose può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto. Il dosaggio di Advagraf deve innanzitutto essere basato sulle valutazioni dei segni clinici di rigetto e sulla tollerabilità del singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito "Monitoraggio terapeutico del farmaco"). Se sono evidenti segni clinici di rigetto, deve essere presa in considerazione una modifica del regime di immunosoppressione.

Nei pazienti trapiantati di rene e fegato *de novo* l'AUC₀₋₂₄ di tacrolimus per Advagraf al Giorno 1 era rispettivamente il 30% e il 50% più bassa quando comparata a quella delle capsule a rilascio immediato (Prograf) a dosi equivalenti. Al Giorno 4, l'esposizione sistemica, misurata sulla base dei livelli di valle, risultava simile per entrambe le formulazioni sia per i pazienti con trapianto di rene che per quelli con trapianto di fegato. Con Advagraf, si raccomanda un accurato e frequente controllo dei livelli di valle di tacrolimus durante le prime 2 settimane dal trapianto, per assicurare un'adeguata esposizione al farmaco nell'immediato periodo post-trapianto. Dato che tacrolimus è una sostanza a bassa clearance, gli aggiustamenti verso un regime di dose di Advagraf possono richiedere diversi giorni prima che venga raggiunto lo *steady state*.

Per impedire il rigetto dell'organo trapiantato, occorre mantenere lo stato di immunosoppressione; di conseguenza, non è possibile stabilire un limite per la durata della terapia orale.

Profilassi del rigetto del trapianto di rene

La terapia con Advagraf deve cominciare con una dose pari a 0,20 – 0,30 mg/kg/die somministrata una volta al giorno, al mattino. La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Le dosi di Advagraf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile, in alcuni casi, sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con Advagraf. I cambiamenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Profilassi del rigetto del trapianto di fegato

La terapia con Advagraf deve cominciare con una dose pari a 0,10 – 0,20 mg/kg/die somministrata una volta al giorno, al mattino. La somministrazione deve cominciare circa 12 – 18 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

Le dosi di Advagraf vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con Advagraf. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

Passaggio dei pazienti trattati con Prograf ad Advagraf

I pazienti sottoposti a trapianto allogenico, in terapia con un dosaggio di Prograf capsule due volte al giorno, che richiedano il passaggio ad Advagraf una volta al giorno, devono essere trasferiti su una base di dose giornaliera totale di 1:1 (mg:mg). Advagraf deve essere somministrato al mattino.

In pazienti stabilizzati trasferiti da Prograf capsule (due volte al giorno) ad Advagraf (una volta al giorno) su una base di dose giornaliera totale di 1:1 (mg:mg), l'esposizione sistemica a tacrolimus (AUC_{0-24}) per Advagraf era approssimativamente il 10% inferiore a quella di Prograf. La relazione tra i livelli di valle di tacrolimus (C_{24}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-24}) per Advagraf è simile a quella di Prograf. Se si vuole eseguire un passaggio da Prograf capsule ad Advagraf, i livelli di valle di tacrolimus devono essere misurati prima del trasferimento stesso ed entro le prime 2 settimane successive. Dopo il passaggio, i livelli di valle di tacrolimus devono essere monitorati e, se necessario, devono essere effettuati degli aggiustamenti posologici per mantenere la medesima esposizione sistemica. Devono essere effettuati aggiustamenti della dose per assicurare che venga mantenuta un'esposizione sistemica simile.

Passaggio da ciclosporina a tacrolimus

Occorre prestare particolare attenzione prima di trasferire i pazienti in terapia con ciclosporina alla terapia con tacrolimus (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). La somministrazione di ciclosporina e tacrolimus in associazione non è consigliata. La terapia a base di Advagraf deve essere iniziata soltanto dopo aver preso in considerazione le concentrazioni ematiche di ciclosporina e le condizioni cliniche del paziente. In presenza di elevati livelli ematici di ciclosporina, la somministrazione deve essere ritardata. In pratica, la terapia a base di tacrolimus viene iniziata 12 - 24 ore dopo l'interruzione di ciclosporina. Il controllo dei livelli ematici di ciclosporina deve proseguire anche dopo il passaggio alla nuova terapia dal momento che la clearance della ciclosporina può esserne influenzata.

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di tacrolimus, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni di tossicità quali reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.8) può rendere necessaria la diminuzione della dose di Advagraf.

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito a trapianto di rene o di fegato

Per il passaggio da altri immunosoppressori ad Advagraf una volta al giorno, la terapia deve cominciare con la dose iniziale per via orale consigliata per la profilassi del rigetto del trapianto rispettivamente per il trapianto di rene e di fegato.

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito a trapianto di cuore

In pazienti adulti trasferiti ad Advagraf, deve essere somministrata una dose iniziale per via orale pari a 0,15 mg/kg/die una volta al giorno, al mattino.

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito ad altri allotrapianti

Nonostante non ci sia esperienza clinica con Advagraf in pazienti sottoposti a trapianto di polmone, di pancreas o di intestino, Prograf è stato utilizzato in pazienti sottoposti a trapianto di polmone a una dose iniziale per via orale pari a 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas a una dose iniziale per via orale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino a una dose iniziale per via orale pari a 0,3 mg/kg/die.

Monitoraggio terapeutico del farmaco

La dose deve essere principalmente basata sulla valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità di ogni singolo paziente con l'aiuto del monitoraggio dei livelli di valle di tacrolimus nel sangue intero.

Quale aiuto per ottimizzare il dosaggio, sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo d'analisi impiegato. Nella pratica clinica attuale, i livelli ematici sono determinati con immunodosaggio su sangue intero. La relazione tra i livelli di valle di tacrolimus (C_{24}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-24}) è simile tra le due formulazioni Advagraf e Prograf.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere rilevati dopo 24 ore circa dall'ultima somministrazione di Advagraf, appena prima della somministrazione successiva. Si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli di valle nelle prime due settimane post-trapianto, seguito da controlli periodici durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati costantemente anche in seguito al trasferimento da Prograf ad Advagraf, ad aggiustamenti della dose, a cambiamenti nel regime immunosoppressivo, o a co-somministrazione di sostanze che possono alterare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero (vedere paragrafo 4.5). La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché tacrolimus è un principio attivo a bassa clearance, i successivi aggiustamenti al regime posologico di Advagraf possono richiedere diversi giorni prima che sia raggiunto lo *steady state* prefissato.

I dati derivanti dagli studi clinici suggeriscono che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo quando le concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml. È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche. Nella pratica clinica, nell'immediato periodo post-trapianto, i livelli ematici di valle sono generalmente compresi nell'intervallo tra i 5 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di fegato, e nell'intervallo tra i 10 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di rene e di cuore. Successivamente, durante la terapia di mantenimento, le concentrazioni ematiche sono state generalmente comprese nell'intervallo tra i 5 - 15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose per mantenere i livelli ematici di valle di tacrolimus nei limiti raccomandati.

Compromissione renale

Poiché la farmacocinetica di tacrolimus non è influenzata dalla funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2), non è necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, a causa del potenziale nefrotossico di tacrolimus si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale (incluse valutazioni periodiche della creatinina sierica, il calcolo della clearance della creatinina e il controllo della diuresi).

Razza

Rispetto ai caucasici i pazienti neri possono richiedere dosi più alte di tacrolimus per raggiungere livelli di valle simili.

Genere

Non è stato evidenziato che pazienti maschi e femmine richiedano dosi differenti per raggiungere livelli di valle simili.

Popolazione anziana

Attualmente i dati disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nella popolazione anziana.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di Advagraf nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati disponibili sono limitati ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Advagraf è una formulazione orale di tacrolimus in dose unica giornaliera. Si consiglia di somministrare la dose orale quotidiana di Advagraf una volta al giorno, al mattino. Le capsule rigide a rilascio prolungato di Advagraf devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. I pazienti devono essere avvertiti di non ingerire il disidratante. Le capsule devono essere assunte **intere** con un liquido (preferibilmente acqua). Per raggiungere un assorbimento ottimale, generalmente Advagraf deve essere assunto a stomaco vuoto o almeno 1 ora prima oppure 2–3 ore dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2). Una dose del mattino dimenticata deve essere assunta il prima possibile lo stesso giorno. Non si deve assumere una dose doppia il mattino successivo.

Nei pazienti che non sono in grado di assumere medicinali per via orale nel periodo immediatamente successivo al trapianto, la terapia con tacrolimus può essere cominciata per via endovenosa (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Prograf 5mg/ml concentrato per soluzione per infusione) a una dose di circa 1/5 di quella orale consigliata per l'indicazione corrispondente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità ad altri macrolidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono stati segnalati errori di terapia, compreso lo scambio involontario o non intenzionale o senza supervisione tra le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. Ciò ha portato a reazioni avverse gravi compreso il rigetto dell'organo o altre reazioni avverse che possono essere la conseguenza della sottoesposizione o della sovraesposizione a tacrolimus. I pazienti devono essere mantenuti in terapia con una sola formulazione di tacrolimus con il corrispondente regime di dosaggio giornaliero; cambi della formulazione o del regime devono essere effettuati solo sotto la stretta supervisione di uno specialista in trapianti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Advagraf non è consigliato per l'uso in bambini al di sotto dei 18 anni a causa della limitata disponibilità di dati di sicurezza e/o di efficacia.

Per la terapia del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressivi in pazienti adulti, non sono ancora disponibili dati clinici sulla formulazione di Advagraf a rilascio prolungato.

Per la profilassi del rigetto del trapianto in pazienti adulti riceventi trapianto allogenico di cuore non sono ancora disponibili dati clinici per Advagraf.

Durante il periodo iniziale post-trapianto, è richiesto il monitoraggio di routine dei seguenti parametri: pressione arteriosa, ECG, controllo neurologico ed oculistico, glicemia (a digiuno), elettroliti (in particolare potassio), test di funzionalità epatica e renale, parametri ematologici, parametri della coagulazione e determinazioni delle proteine plasmatiche. Se si osservano variazioni clinicamente

significative devono essere prese in considerazione opportune modifiche al regime immunosoppressivo.

Quando sostanze con un potenziale di interazione (vedere paragrafo 4.5), in particolare, potenti inibitori del CYP3A4 (quali telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, telitromicina o claritromicina), o induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, rifabutina) vengono somministrati in associazione con tacrolimus, i livelli ematici di tacrolimus devono essere monitorati per aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus.

L'assunzione di preparazioni erboristiche che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni erboristiche deve essere evitata durante la terapia con Advagraf a causa del rischio di interazioni che portano o alla diminuzione della concentrazione di tacrolimus nel sangue e della sua efficacia clinica, o all'aumento della concentrazione di tacrolimus nel sangue e al rischio di tossicità (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione di ciclosporina e tacrolimus in associazione deve essere evitata ed è necessario porre particolare attenzione quando tacrolimus viene somministrato a pazienti precedentemente in terapia con ciclosporina (vedere i paragrafi 4.2 e 4.5).

Deve essere evitata l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici possono aumentare il rischio di manifestazione di questi effetti (vedere paragrafo 4.5).

Gli immunosoppressori possono avere effetto sulla risposta alle vaccinazioni e la vaccinazione stessa effettuata durante il trattamento con tacrolimus può risultare meno efficace. Deve essere evitato l'impiego di vaccini vivi attenuati.

Disordini gastrointestinali

In pazienti trattati con tacrolimus è stata riportata perforazione gastrointestinale. Poiché la perforazione gastrointestinale è un evento importante dal punto di vista medico che può mettere in pericolo di vita o portare a una condizione grave, devono essere presi in considerazione trattamenti idonei, non appena si verificano segni o sintomi sospetti.

Dal momento che i livelli ematici di tacrolimus possono variare in maniera significativa durante episodi di diarrea, si consiglia un monitoraggio supplementare delle concentrazioni di tacrolimus durante gli episodi di diarrea.

Patologie cardiache

In rari casi, in pazienti trattati con Prograf, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie, che possono verificarsi anche con Advagraf. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, e si sono manifestate in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volêmico ed edema. Analogamente i pazienti ad alto rischio, sottoposti a immunosoppressione importante, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente dopo 3 mesi e poi dopo 9-12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di Advagraf oppure il trasferimento al trattamento con un altro farmaco immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT e può causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, inclusi pazienti con una storia familiare o personale di prolungamento del QT, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia e anomalie elettrolitiche. Deve anche essere usata cautela in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT o prolungamento del QT acquisito o pazienti sottoposti a

trattamenti concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT, indurre anomalie elettrolitiche o note per incrementare l'esposizione a tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi linfoproliferativi e tumori

Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disturbi linfoproliferativi Epstein Barr Virus (EBV)-associati (vedere paragrafo 4.8). L'associazione con immunosoppressori, quali gli anticorpi anti-linfociti (ad esempio basiliximab, daclizumab) somministrati in concomitanza, aumenta il rischio di disordini linfoproliferativi EBV-associati. È stato segnalato che pazienti EBV-Antigene Capsidico Virale(VCA)-negativi corrono un rischio maggiore di sviluppare disordini linfoproliferativi. Di conseguenza, in tali pazienti si deve verificare la sierologia EBV-VCA prima di cominciare il trattamento con Advagraf. Durante il trattamento si consiglia uno stretto monitoraggio con EBV-PCR. La positività al test EBV-PCR può persistere per mesi e ciò non è *per se* indicativo di disordini linfoproliferativi o di linfoma.

Come nel caso di altri potenti medicinali immunosoppressivi, non è noto il rischio di un tumore di derivazione secondaria (vedere paragrafo 4.8).

Come con altri medicinali immunosoppressivi, che hanno in sé il rischio di poter causare alterazioni maligne a livello della pelle, l'esposizione al sole e ai raggi UV deve essere limitata indossando vestiti che proteggono e utilizzando uno schermo solare con un fattore ad alta protezione.

Infezioni, incluse infezioni opportunistiche

I pazienti trattati con immunosoppressori, Advagraf incluso, sono esposti a un maggior rischio di infezioni, incluse infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi) quali l'infezione da virus BK associata a nefropatia e l'infezione da virus di John Cunningham (JC) associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML*). I pazienti sono esposti anche a un maggior rischio di infezioni da epatite virale (ad esempio, riattivazione di epatite B e C e infezione de novo, oltre a epatite E, che può diventare cronica). Tali infezioni sono spesso correlate a un alto carico immunosoppressivo totale e possono portare a malattie gravi o addirittura fatali, che il medico deve tenere in considerazione durante la diagnosi differenziale nei pazienti immunodepressi con funzione epatica o renale in progressivo peggioramento o con sintomi neurologici. La prevenzione e la gestione devono essere conformi alle linee guida cliniche di riferimento.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Sono stati segnalati casi di pazienti in terapia con tacrolimus che hanno sviluppato sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*). Se i pazienti che assumono tacrolimus presentano sintomi da PRES quali cefalea, stato mentale alterato, convulsioni, disturbi visivi, deve essere effettuata un'indagine radiologica (per esempio una risonanza magnetica). Se la PRES viene diagnosticata, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e delle convulsioni insieme all'immediata sospensione di tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si sono ristabiliti completamente dopo che le opportune misure sono state adottate.

Patologie dell'occhio

In pazienti trattati con tacrolimus, sono state riportate patologie dell'occhio, talvolta progredite fino alla perdita della vista. Alcuni casi sono stati risolti con il passaggio ad immunosoppressione alternativa. I pazienti devono essere avvisati di segnalare cambiamenti nell'acuità visiva, cambiamenti nella visione dei colori, visione offuscata, o difetti del campo visivo, e in casi di questo genere, è raccomandata una valutazione tempestiva da parte di un oculista, se appropriato.

Aplasia pura delle cellule della serie rossa

Casi di aplasia pura delle cellule della serie rossa (*Pure Red Cell Aplasia, PRCA*) sono stati riportati in pazienti trattati con tacrolimus. Tutti i pazienti presentavano fattori di rischio per la PRCA quali infezioni da parvovirus B19, malattie latenti o terapie concomitanti in genere associate a PRCA.

Popolazioni speciali

Nei pazienti non caucasici e in quelli ad elevato rischio immunologico (cioè, secondo trapianto, evidenze di un pannello di anticorpi reattivi, *Panel Reactive Antibodies, PRA*) l'esperienza clinica è limitata.

Nei pazienti con grave compromissione epatica può rendersi necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Le capsule di Advagraf contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con carenza della lattasi di Lapp o con sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare le capsule di Advagraf contiene lecitina di soia. In pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia deve essere soppesato il rischio e la gravità della reazione di ipersensibilità con il beneficio dell'utilizzo di Advagraf.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tacrolimus disponibile a livello sistemico è metabolizzato dal CYP3A4 epatico. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di sostanze notoriamente in grado di provocare una inibizione o una induzione del CYP3A4, può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico.

Si consiglia fortemente di monitorare con attenzione i livelli ematici di tacrolimus, così come il prolungamento del QT (con ECG), la funzionalità renale e ulteriori effetti indesiderati, quando sostanze in grado di alterare il metabolismo del CYP3A4 o di influenzare in altra maniera i livelli di tacrolimus nel sangue vengano utilizzate simultaneamente e di sospendere o aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori del CYP3A4 che possono portare a un aumento dei livelli ematici di tacrolimus

Nella clinica, le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo e isavuconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina, gli inibitori della proteasi del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) o gli inibitori delle proteasi del virus dell'epatite C (HCV) (ad es. telaprevir, boceprevir, e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con o senza dasabuvir), il potenziatore farmacocinetico cobicistat, e gli inibitori della tirosina chinasi nilotinib e imatinib. L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione delle dosi di tacrolimus. Studi di farmacocinetica hanno indicato che l'aumento nei livelli ematici è principalmente il risultato dell'aumento nella biodisponibilità orale di tacrolimus dovuta all'inibizione del metabolismo gastrointestinale. L'effetto sulla clearance epatica è meno pronunciato.

Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, josamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo, nefazodone e rimedi erboristici (cinesi) contenenti estratti di *Schisandra sphenanthera*.

In vitro le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsona, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, miconazolo, midazolam, nivaldipina, noretindrone, chinidina, tamoxifene, (triacetil) oleandomicina. È stato riportato che l'assunzione di succo di pompelmo provoca un aumento del livello ematico di tacrolimus, e deve quindi essere evitata.

Lansoprazolo e ciclosporina possono inibire potenzialmente il metabolismo di tacrolimus mediato dal CYP3A4 e quindi aumentare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero.

Altre interazioni potenziali che possono portare a un aumento dei livelli ematici di tacrolimus

Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri principi attivi noti per la grande affinità con le proteine plasmatiche (per esempio farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali).

Altre interazioni potenziali che possono aumentare l'esposizione sistemica a tacrolimus comprendono agenti procinetici (quali metoclopramide e cisapride), cimetidina e magnesio-alluminio idrossido.

Induttori del CYP3A4 che possono portare a una diminuzione dei livelli ematici di tacrolimus

Nella clinica le seguenti sostanze hanno dimostrato di diminuire i livelli ematici di tacrolimus: sono state rilevate forti interazioni con rifampicina, fenitoina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) che possono richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, dosi superiori di tacrolimus. Interazioni clinicamente significative sono state riportate anche con fenobarbital. I corticosteroidi alle dosi di mantenimento hanno dimostrato di ridurre i livelli ematici di tacrolimus.

Alte dosi di prednisolone o di metilprednisolone, somministrate per il trattamento del rigetto acuto, hanno il potenziale di aumentare o diminuire i livelli di tacrolimus nel sangue.

Carbamazepina, metamizolo e isoniazide possono diminuire le concentrazioni di tacrolimus.

Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

E' noto che tacrolimus inibisce il CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati dal CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali. L'emivita della ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda attenzione quando tacrolimus viene somministrato in pazienti precedentemente in trattamento con ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

È stato dimostrato che tacrolimus determina un aumento del livello ematico di fenitoina.

Poiché tacrolimus può ridurre la clearance dei contraccettivi a base di steroidi, portando a un'aumentata esposizione ormonale, occorre prestare particolare attenzione al momento di decidere le misure anticoncezionali.

Sono disponibili dati limitati riguardo le interazioni di tacrolimus con le statine. I dati clinici suggeriscono che la farmacocinetica delle statine è in gran parte immutata dalla co-somministrazione di tacrolimus.

Dati derivati dagli studi nell'animale hanno mostrato che tacrolimus può potenzialmente diminuire la clearance e aumentare l'emivita di pentobarbital e di antipirina.

Acido micofenolico. Si deve usare cautela quando nella terapia combinata si passa da ciclosporina, che interferisce con il ricircolo enteroepatico dell'acido micofenolico, a tacrolimus, che è privo di questo effetto, poiché ciò potrebbe causare cambiamenti nell'esposizione all'acido micofenolico. I medicinali che interferiscono con il circolo enteroepatico dell'acido micofenolico hanno il potenziale di ridurre i livelli plasmatici e l'efficacia dell'acido micofenolico. Il monitoraggio terapeutico dell'acido micofenolico può essere appropriato quando si passa dalla ciclosporina a tacrolimus o viceversa.

Altre interazioni che possono provocare effetti clinicamente negativi

L'uso contemporaneo di tacrolimus con medicinali noti per i loro effetti nefrotossici o neurotossici possono aumentare questi effetti (ad esempio aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, cotrimossazolo, FANS, ganciclovir o aciclovir).

Un'accresciuta nefrotossicità è stata osservata durante la somministrazione di amfotericina B e ibuprofene in co-somministrazione con tacrolimus.

Poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato con la comparsa di iperkaliemia o con l'aumento di iperkaliemia pre-esistente, occorre evitare l'assunzione di potassio a dosi elevate oppure l'assunzione di diuretici potassio-risparmiatori (amiloride, triamterene, spironolattone) (vedere paragrafo 4.4).

Gli immunosoppressori possono avere effetto sulla risposta alle vaccinazioni e la vaccinazione stessa effettuata durante il trattamento con tacrolimus può risultare meno efficace. Deve essere evitato l'impiego di vaccini vivi attenuati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati nell'uomo hanno dimostrato che tacrolimus attraversa la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto d'organo dimostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di reazioni avverse sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus in confronto ad altri medicinali immunosoppressivi. Sono comunque stati riportati casi di aborto spontaneo. Non sono disponibili, ad oggi, ulteriori dati epidemiologici di rilievo. La terapia con tacrolimus può essere presa in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustifichino il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione *in utero*, è consigliato il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali eventi avversi di tacrolimus (in particolare effetti sui reni). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimana) (incidenza 66 su 123 nascite, cioè del 53,7%; tuttavia, i dati dimostrano che la maggior parte dei neonati presenta un peso alla nascita nella norma, in relazione all'età gestazionale) come anche di iperkaliemia nel neonato (incidenza 8 su 111 neonati, cioè del 7,2%), la quale comunque si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli tacrolimus ha causato tossicità embrionale a dosi che hanno dimostrato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

I dati sull'uomo indicano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti negativi sul neonato, le madri in terapia con Advagraf non devono allattare.

Fertilità

È stato osservato nei ratti un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile che si è manifestato come riduzione della conta spermatica e della motilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi disturbi possono accentuarsi nel caso di concomitante uso di tacrolimus e di alcolici.

Non sono stati effettuati studi sull'effetto di tacrolimus (Advagraf) sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo delle reazioni avverse associate con l'impiego di immunosoppressori è spesso difficile da definire a causa della patologia di base e dell'uso concomitante di molti altri farmaci.

Le reazioni avverse più comunemente riferite (verificatesi in >10% dei pazienti) sono state tremore, insufficienza renale, stato di iperglicemia, diabete mellito, iperkaliemia, infezioni, ipertensione e insonnia.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Come nel caso di altri potenti medicinali immunosoppressivi, la predisposizione ad infezioni (virali, batteriche, fungine, da protozoi) è maggiore in pazienti in trattamento con tacrolimus. Il decorso di malattie infettive preesistenti può risultare aggravato. Le infezioni possono verificarsi sia in forma generalizzata, sia in forma localizzata.

Casi di nefropatia associata al virus BK, come casi di PML associata al virus JC sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, Advagraf compreso.

Tumori benigni, maligni e non specificati

I pazienti trattati con terapie immunosoppressive sono a maggior rischio di comparsa di neoplasie maligne. In associazione al trattamento con tacrolimus, sono stati segnalati tumori benigni e maligni, compresi disordini linfoproliferativi associati a infezioni da EBV e tumori cutanei.

Patologie del sistema emolinfopoietico

comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, anomalie nell'ematocrito, leucocitosi
non comune: coagulopatie, pancitopenia, neutropenia, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento
raro: porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia, microangiopatia trombotica
non nota: aplasia pura delle cellule della serie rossa, agranulocitosi, anemia emolitica

Disturbi del sistema immunitario

In pazienti in terapia con tacrolimus sono state osservate reazioni allergiche ed anafilattoidi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie endocrine

Raro: irsutismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto comune: diabete mellito, iperglicemia, iperkaliemia
comune: acidosi metabolica, altre alterazioni degli elettroliti, iponatriemia, sovraccarico di liquidi, iperuricemia, ipomagnesemia, ipokaliemia, ipocalcemia, diminuzione dell'appetito, ipercolesterolemia, iperlipidemia, ipertrigliceridemia, ipofosfatemia
non comune: disidratazione, ipoglicemia,ipoproteinemia, iperfosfatemia

Disturbi psichiatrici

molto comune: insonnia
comune: stato confusionale e disorientamento, depressione, ansia, allucinazioni, disturbi mentali, umore depresso, alterazioni e turbe dell'umore, incubi
non comune: disturbi psicotici

Patologie del sistema nervoso

molto comune: cefalea, tremore
comune: disturbi del sistema nervoso, convulsioni, alterazioni della coscienza, neuropatie periferiche, capogiro, parestesia e disestesia, incapacità di scrivere
non comune: encefalopatia, emorragie nel sistema nervoso centrale e accidenti cerebrovascolari, coma, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, paralisi e paresi, amnesie
raro: ipertonia
molto raro: miastenia

Patologie dell'occhio

comune: disturbi all'occhio, visione sfocata, fotofobia
non comune: cataratta
raro: cecità
non nota: neuropatia ottica

Patologie dell'orecchio e del labirinto

comune: tinnito
non comune: ipoacusia
raro: sordità neurosensoriale
molto raro: compromissione dell'udito

Patologie cardiache

comune: ischemia dell'arteria coronaria, tachicardia
non comune: insufficienza cardiaca, aritmie ventricolari e arresto cardiaco, aritmie sopraventricolari, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, palpitazioni

raro: versamento pericardico
molto raro: Torsioni di Punta

Patologie vascolari

molto comune: ipertensione
comune: eventi tromboembolici e ischemici, disturbi ipotensivi vascolari, emorragia, disturbi vascolari periferici
non comune: trombosi venosa profonda dell'arto, shock, infarto

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

comune: disturbi del parenchima polmonare, dispnea, versamento pleurico, tosse, faringite, congestione nasale e infiammazione
non comune: insufficienza respiratoria, disturbi dell'apparato respiratorio, asma
raro: sindrome da dispnea acuta

Patologie gastrointestinali

molto comune: diarrea, nausea
comune: segni e sintomi gastrointestinali, vomito, dolori gastrointestinali e addominali, condizioni di infiammazione del tratto gastrointestinale, emorragie gastrointestinali, ulcerazione e perforazione del tratto gastrointestinale, ascite, stomatite e ulcera, stipsi, segni e sintomi di dispepsia, flatulenza, distensione e gonfiore, feci molli
non comune: pancreatite acuta e cronica, ileo paralitico, reflusso gastroesofageo, compromissione dello svuotamento gastrico
raro: pseudocisti pancreatica, ileo subocclusivo

Patologie epatobiliari

comune: disordini del condotto biliare, danno epatocellulare ed epatite, colestasi e ittero
raro: malattia veno-occlusiva epatica, trombosi dell'arteria epatica
molto raro: insufficienza epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

comune: rash, prurito, alopecia, acne, aumentata sudorazione
non comune: dermatite, fotosensibilità
raro: necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)
molto raro: sindrome di Stevens-Johnson

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

comune: artralgia, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
non comune: artropatie
raro: diminuzione della mobilità

Patologie renali e urinarie

molto comune: alterazione della funzionalità renale
comune: insufficienza renale, insufficienza renale acuta, nefropatia tossica, necrosi tubulorenale, alterazioni urinarie, oliguria, sintomi uretrali e vescicali
non comune: sindrome emolitica uremica, anuria
molto raro: nefropatia, cistite emorragica

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

comune: disturbi febbrili, dolore e sensazione di disagio, stati di astenia, edema, alterazione della percezione della temperatura corporea,
non comune: malattia simil influenzale, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, insufficienza multi-organo, sensazione di oppressione toracica, intolleranza alla temperatura

raro: lipotimia, ulcera, costrizione toracica, sete
molto raro: aumento del tessuto adiposo

Esami di laboratorio

molto comune: alterazioni della funzione epatica
comune: aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento di peso
non comune: aumento dell'amilasi nel sangue, esami ECG alterati, esami del ritmo e frequenza cardiaca alterati, perdita di peso, aumento della lattato deidrogenasi ematica
molto raro: ecocardiogramma alterato, QT prolungato nell'elettrocardiogramma

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

comune: disfunzione da trapianto primario

Sono stati segnalati errori di terapia, compreso lo scambio involontario o non intenzionale o senza supervisione delle formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di tacrolimus. Sono stati riportati un certo numero di casi di rigetto dell'organo ad essi associati (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Il dolore alle estremità è stato descritto in una serie di casi clinici pubblicati come parte della sindrome dolorosa indotta da inibitori della calcineurina (CIPS). Tipicamente, questa si presenta negli arti inferiori, come un dolore bilaterale e simmetrico, forte, ascendente e può essere associata a livelli sovra-terapeutici di tacrolimus. La sindrome può rispondere alla riduzione della dose di tacrolimus. In alcuni casi, è stato necessario passare a un'immunosoppressione alternativa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione [riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Esiste una limitata esperienza di sovradosaggio. Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale con tacrolimus la cui sintomatologia includeva: tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, della creatinina sierica e dei livelli di alanin-aminotransferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per tacrolimus. In caso di sovradosaggio, si deve intervenire con misure generali di sostegno e con il trattamento sintomatico.

A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche ed agli eritrociti, è prevedibile che tacrolimus non sia dializzabile. In singoli pazienti con elevati livelli plasmatici, l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre le concentrazioni tossiche. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressivi - inibitori della calcineurina, codice ATC: L04AD02

Meccanismo d'azione

A livello molecolare, gli effetti di tacrolimus appaiono mediati dal legame ad una proteina citoplasmatica (FKBP12) che è responsabile dell'accumulo intracellulare del farmaco. Il complesso FKBP12-tacrolimus si lega specificamente e competitivamente alle calcineurine provocando un'inibizione calcio-dipendente del meccanismo di trasduzione del segnale alle cellule T. In tal modo si impedisce la trascrizione di un gruppo discreto di geni per le citochine.

Tacrolimus è un agente immunosoppressivo molto potente la cui attività è stata dimostrata *in vitro* ed *in vivo*.

In particolare, tacrolimus inibisce la produzione di linfociti citotossici che sono i principali responsabili del rigetto del trapianto. Tacrolimus inibisce l'attivazione dei linfociti T e la proliferazione dei linfociti B dipendenti dai T-helper, come pure la produzione di linfocine quali interleuchina-2, interleuchina-3 e γ -interferone nonché l'espressione del recettore dell'interleuchina-2.

Risultati degli studi clinici condotti con Advagraf, tacrolimus in dose unica giornaliera

Trapianto di fegato

L'efficacia e la sicurezza di Advagraf e Prograf, entrambi in associazione a corticosteroidi, sono state confrontate in 471 pazienti riceventi un trapianto di fegato *de novo*. La percentuale di rigetto acuto, confermato da biopsia, entro le prime 24 settimane dopo il trapianto era del 32,6% nel gruppo Advagraf (N=237) e del 29,3% nel gruppo Prograf (N=234). La differenza tra i trattamenti (Advagraf – Prograf) era del 3,3% (intervallo di confidenza del 95% [-5,7%, 12,3%]). I tassi di sopravvivenza a 12 mesi erano dell'89,2% per Advagraf e del 90,8% per Prograf; nel braccio Advagraf 25 pazienti sono morti (14 femmine, 11 maschi) e nel braccio Prograf 24 pazienti sono morti (5 femmine, 19 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere dell'85,3% per Advagraf e dell'85,6% per Prograf.

Trapianto di rene

L'efficacia e la sicurezza di Advagraf e Prograf, entrambi in associazione a micofenolato mofetile (MMF) e a corticosteroidi, sono state confrontate in 667 pazienti riceventi un trapianto di rene *de novo*. La percentuale di rigetto acuto, confermato da biopsia, entro le prime 24 settimane dopo il trapianto era del 18,6% nel gruppo Advagraf (N=331) e del 14,9% nel gruppo Prograf (N=336). La differenza tra i trattamenti (Advagraf-Prograf) era del 3,8% (intervallo di confidenza del 95% [-2,1%, 9,6%]). I tassi di sopravvivenza a 12 mesi erano del 96,9% per Advagraf e del 97,5% per Prograf; nel braccio Advagraf 10 pazienti sono morti (3 femmine, 7 maschi) e nel braccio Prograf 8 pazienti sono morti (3 femmine, 5 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere del 91,5% per Advagraf e del 92,8% per Prograf.

L'efficacia e la sicurezza di Prograf, ciclosporina e Advagraf, tutti in associazione a induzione con l'anticorpo basiliximab, a MMF e a corticosteroidi, sono state confrontate in 638 pazienti riceventi un trapianto di rene *de novo*. L'incidenza di fallimento di efficacia a 12 mesi (definito come morte, perdita dell'organo, rigetto acuto confermato da biopsia, o perdita al follow-up) era del 14,0% nel gruppo Advagraf (N=214), del 15,1% nel gruppo Prograf (N=212) e del 17,0% nel gruppo ciclosporina (N=212). La differenza tra i trattamenti era del -3,0% (Advagraf-ciclosporina) (intervallo di confidenza del 95,2% [-9,9%, 4,0%]) per Advagraf vs. ciclosporina e del -1,9% (Prograf-ciclosporina) (intervallo di confidenza del 95,2% [-8,9%, 5,2%]) per Prograf vs. ciclosporina. I tassi di sopravvivenza a 12 mesi sono risultati pari a 98,6% per Advagraf, a 95,7% per Prograf e a 97,6% per ciclosporina; nel braccio Advagraf 3 pazienti sono morti (tutti maschi), nel braccio Prograf 10 pazienti sono morti (3 femmine, 7 maschi) e nel braccio ciclosporina 6 sono morti (3 femmine, 3 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere del 96,7% per Advagraf, del 92,9% per Prograf e del 95,7% per ciclosporina.

Efficacia clinica e sicurezza per Prograf capsule *bid* in trapianti d'organo primari

In studi prospettici pubblicati, Prograf per via orale è stato studiato quale immunosoppressore primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso, il profilo di sicurezza di Prograf per via orale in questi studi pubblicati è apparso essere simile a quello riportato negli studi a numerosità maggiore, dove Prograf è stato studiato quale trattamento primario nel trapianto di fegato, rene e cuore. I risultati di efficacia degli studi a più alta numerosità in ciascuna indicazione sono riassunti di seguito.

Trapianto di polmone

L'analisi *ad interim* di un recente studio multicentrico che utilizzava Prograf per via orale ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus e con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua a un dosaggio compreso tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a un dosaggio compreso tra 0,05 e 0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dal trapianto è stata rilevata una incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (11,5% verso 22,6%) ed una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% verso 8,57%). La sopravvivenza a 1 anno è risultata essere dell'80,8% nel gruppo tacrolimus e dell'83% nel gruppo ciclosporina.

In un altro studio randomizzato sono stati trattati 66 pazienti con tacrolimus e 67 pazienti con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio di 0,025 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio di 0,15 mg/kg/die con successive aggiustamenti della dose verso livelli ematici di valle compresi tra 10 e 20 ng/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata pari all'83% nel gruppo tacrolimus e al 71% nel gruppo ciclosporina, quella a 2 anni rispettivamente del 76% e del 66%. Gli episodi di rigetto acuto per 100 giorni-paziente sono risultati numericamente meno nel gruppo tacrolimus (0,85 episodi) rispetto al gruppo ciclosporina (1,09 episodi). La bronchiolite obliterante si è manifestata nel 21,7% dei pazienti trattati con tacrolimus rispetto al 38,0% di pazienti trattati con ciclosporina ($p = 0,025$). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ciclosporina ($n = 13$) hanno richiesto un cambio di terapia verso tacrolimus rispetto a quelli trattati con tacrolimus verso ciclosporina ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

In un ulteriore studio che ha coinvolto due centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con tacrolimus mentre 24 pazienti al gruppo di trattamento con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die con successivi aggiornamenti di dose verso livelli ematici di valle compresi tra 12 e 15 ng/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata pari a 73,1% nel gruppo trattato con tacrolimus contro il 79,2% nel gruppo trattato con ciclosporina. La libertà dal rigetto acuto è risultata più alta nel gruppo tacrolimus a 6 mesi (57,7% contro 45,8%) e a 1 anno in seguito a trapianto di polmone (50% contro 33,3%).

I tre studi hanno dimostrato un tasso di sopravvivenza simile. L'incidenza di rigetto acuto è risultata numericamente più bassa con tacrolimus in tutti e tre gli studi e uno degli studi ha evidenziato un'incidenza significativamente inferiore di sindrome da bronchiolite obliterante con tacrolimus.

Trapianto di pancreas

Uno studio multicentrico sull'uso di Prograf per via orale ha coinvolto 205 pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas, assegnati con randomizzazione al gruppo di trattamento con tacrolimus ($n=103$) o con ciclosporina ($n=102$). La dose iniziale di tacrolimus era pari a 0,2 mg/kg/die con aggiustamenti successivi del dosaggio verso livelli ematici di valle compresi tra 8 e 15 ng/ml entro il Giorno 5 e tra 5 e 10 ng/ml dopo il Mese 6. La sopravvivenza del pancreas a 1 anno era significativamente maggiore con tacrolimus: 91,3% contro 74,5% con ciclosporina ($p < 0,0005$), mentre la sopravvivenza del trapianto di rene è risultata simile in entrambi i gruppi. In totale 34 pazienti hanno cambiato terapia passando dal trattamento con ciclosporina a quello con tacrolimus, mentre solo 6 pazienti del gruppo tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa.

Trapianto di intestino

Esperienze cliniche pubblicate, derivate da un unico centro, sull'uso di Prograf per via orale per il trattamento primario in seguito al trapianto di intestino hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenza attuariale di 155 pazienti (65 solo intestino, 75 fegato e intestino, e 25 multiviscerale) sottoposti a terapia con tacrolimus e prednisone, era del 75% a 1 anno, del 54% a 5 anni, e del 42% a 10 anni. Nei primi anni di utilizzo del farmaco la dose iniziale di tacrolimus era pari a 0,3 mg/kg/die. I risultati sono continuamente migliorati con l'aumentare dell'esperienza clinica nel corso degli ultimi 11 anni. Una serie di innovazioni, quali le tecniche di rilevamento precoce delle infezioni da Epstein-Barr (EBV) e Citomegalovirus (CMV), i fattori di crescita del midollo osseo, l'introduzione, in aggiunta, di daclizumab, antagonista dell'interleuchina 2, dosi iniziali più basse di tacrolimus con livelli di valle finali compresi tra i 10 e i 15 ng/ml e, più recentemente, l'irradiazione del trapianto, sono stati considerati fattori che hanno contribuito a migliorare i risultati in questa indicazione nel tempo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nell'uomo è stato dimostrato che tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Tacrolimus disponibile è generalmente assorbito rapidamente. Advagraf è una formulazione a rilascio prolungato che dà origine a un profilo di assorbimento protratto per via orale con un tempo medio di raggiungimento della concentrazione ematica di picco (C_{max}) di circa 2 ore (t_{max}). L'assorbimento è variabile e la biodisponibilità orale media di tacrolimus (valutata sulla formulazione Prograf) è compresa nell'intervallo del 20%-25% (intervallo individuale nei pazienti adulti 6%-43%). La biodisponibilità orale di Advagraf risultava ridotta quando quest'ultimo veniva somministrato dopo il pasto. Sia il tasso che l'estensione dell'assorbimento di Advagraf risultavano ridotti se somministrato con il cibo.

Il flusso di bile non influenza l'assorbimento di tacrolimus e quindi il trattamento con Advagraf può essere cominciato per via orale.

Esiste, per Advagraf, allo *steady state*, una forte correlazione tra AUC e livelli ematici di valle. Il monitoraggio dei livelli ematici di valle rappresenta quindi una stima attendibile dell'esposizione sistemica al farmaco.

Distribuzione

Dopo infusione endovenosa, la distribuzione di tacrolimus nell'uomo può essere descritta come bifasica.

Nella circolazione sistemica tacrolimus si lega saldamente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma approssimativamente di 20:1. Nel plasma, tacrolimus è notevolmente legato (> 98,8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica ed alla glicoproteina acida α -1.

Tacrolimus è ampiamente distribuito nel corpo. Il volume di distribuzione, allo *steady state*, basato sulle concentrazioni nel plasma, è di circa 1300 l (soggetti sani). I dati corrispondenti, su sangue intero, sono in media di 47,6 l.

Metabolismo

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal CYP3A4. Tacrolimus è anche metabolizzato in maniera considerevole dalle pareti intestinali. Ci sono numerosi metaboliti identificati. Solo uno di questi si è dimostrato avere *in vitro* un'attività immunosoppressiva simile a quella di tacrolimus. Gli altri metaboliti hanno un'attività immunosoppressiva debole o nulla. Nella circolazione sistemica solo uno dei metaboliti inattivi è presente a basse concentrazioni. I metaboliti non contribuiscono quindi alla attività farmacologica di tacrolimus.

Eliminazione

Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media valutata sulle concentrazioni nel sangue intero è risultata di 2,25 l/ora. Nei pazienti adulti trapiantati di fegato, rene o cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 l/ora, di 6,7 l/ora e di 3,9 l/ora. Fattori quali bassi livelli di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.

L'emivita di tacrolimus è prolungata e variabile. Nei volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore.

Dopo somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus ^{14}C -marcato, gran parte della radioattività viene eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività viene eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus viene escreto immodificato nelle urine e nelle feci, indicando la sua completa metabolizzazione prima dell'eliminazione: la bile risulta essere la via principale di eliminazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il rene e il pancreas sono stati i principali organi bersaglio negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babuino. Nel ratto sono stati osservati effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi.

Sono stati osservati effetti cardiotossici reversibili nel coniglio in seguito a somministrazione per via endovenosa di tacrolimus.

In alcune specie animali è stato osservato prolungamento dell'intervallo QTc quando tacrolimus viene somministrato per via endovenosa come infusione rapida o in bolo alla dose da 0,1 a 1,0 mg/kg. Il picco della concentrazione plasmatica raggiunto con queste dosi è superiore a 150 ng/ml, valore oltre 6 volte più elevato delle concentrazioni medie di picco osservati con Advagraf nei trapianti clinici.

E' stata osservata tossicità embrionale e fetale nei ratti e nei conigli, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nei ratti, la funzione riproduttiva femminile, nascita compresa, è risultata compromessa a dosi tossiche e la prole ha mostrato peso ridotto alla nascita, così come vitalità e crescita ridotti.

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile che si è manifestato come riduzione della conta e della motilità spermatiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Etilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato.

Involucro della capsula:

Titanio diossido (E 171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Ossido di ferro rosso (E 172)
Sodio laurilsolfato
Gelatina.

Inchiostro per stampa (Opacode S-1-15083):

Gommalacca
Lecitina (soia)
Simeticone
Ossido di ferro rosso (E 172)
Idrossipropilcellulosa.

6.2 Incompatibilità

Tacrolimus non è compatibile con il PVC (polivinilcloruro). Sonde, siringhe e qualsiasi altro strumento utilizzato per preparare una sospensione del contenuto di Advagraf capsule non deve contenere PVC.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta aperto l'involucro di alluminio: 1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente PVC/PVDC – alluminio o blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule per blister inserito in un involucro di alluminio contenente un disidratante.

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Confezioni: 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Confezioni: 30, 50, 60 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Confezioni: 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Confezioni: 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister o 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

EU/1/07/387/011

EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Aprile 2007
Data del rinnovo più recente: 13 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula contiene: 0,5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e tracce di lecitina di soia. Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/387/001 30 capsule
EU/1/07/387/002 50 capsule
EU/1/07/387/009 100 capsule
EU/1/07/387/014 30×1 capsule
EU/1/07/387/015 50×1 capsule
EU/1/07/387/016 100×1 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Advagraf 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUGLI INVOLUCRI DEI BLISTER
INVOLUCRO DI ALLUMINIO Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato (involucro
di alluminio da 30, 50, 100)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus
Uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

6. ALTRO

Astellas Pharma Europe B.V.

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula contiene: 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e tracce di lecitina di soia. Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
60 capsule rigide a rilascio prolungato
60×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/387/003 30 capsule
EU/1/07/387/004 50 capsule
EU/1/07/387/005 60 capsule
EU/1/07/387/006 100 capsule
EU/1/07/387/017 30×1 capsule
EU/1/07/387/018 50×1 capsule
EU/1/07/387/019 60×1 capsule
EU/1/07/387/020 100×1 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Advagraf 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUGLI INVOLUCRI DEI BLISTER

INVOLUCRO DI ALLUMINIO Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato (involucro di alluminio da 30, 50, 60, 100)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus
Uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
60 capsule rigide a rilascio prolungato
60×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

6. ALTRO

Astellas Pharma Europe B.V.

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula contiene: 3 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e tracce di lecitina di soia. Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/387/011 30 capsule
EU/1/07/387/012 50 capsule
EU/1/07/387/013 100 capsule
EU/1/07/387/021 30×1 capsule
EU/1/07/387/022 50×1 capsule
EU/1/07/387/023 100×1 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Advagraf 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUGLI INVOLUCRI DEI BLISTER

**INVOLUCRO DI ALLUMINIO Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato
(involucro di alluminio da 30, 50, 100)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus
Uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

6. ALTRO

Astellas Pharma Europe B.V.

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascuna capsula contiene: 5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio e tracce di lecitina di soia. Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Una volta al giorno.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire il disidratante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/387/007 30 capsule
EU/1/07/387/008 50 capsule
EU/1/07/387/010 100 capsule
EU/1/07/387/024 30×1 capsule
EU/1/07/387/025 50×1 capsule
EU/1/07/387/026 100×1 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Advagraf 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Una volta al giorno.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUGLI INVOLUCRI DEI BLISTER

INVOLUCRO DI ALLUMINIO Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato (involucro di alluminio da 30, 50, 100)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato
Tacrolimus
Uso orale.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare tutte le capsule entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio e prima della data di scadenza.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

30 capsule rigide a rilascio prolungato
30×1 capsule rigide a rilascio prolungato
50 capsule rigide a rilascio prolungato
50×1 capsule rigide a rilascio prolungato
100 capsule rigide a rilascio prolungato
100×1 capsule rigide a rilascio prolungato

6. ALTRO

Astellas Pharma Europe B.V.

Una volta al giorno.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Tacrolimus

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Advagraf e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Advagraf
3. Come prendere Advagraf
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Advagraf
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Advagraf e a cosa serve

Advagraf contiene il principio attivo tacrolimus. È un immunosoppressore. In seguito al trapianto d'organo (di fegato, di rene), il sistema immunitario del suo corpo cercherà di rigettare il nuovo organo. Advagraf è utilizzato per controllare la risposta immunitaria mettendo il suo corpo in condizione di accettare l'organo trapiantato.

Lei può anche ricevere Advagraf per un rigetto in corso di fegato, rene, cuore o altro organo trapiantato quando uno dei trattamenti che stava prendendo non si è dimostrato in grado di controllare tale risposta immunitaria dopo il trapianto.

Advagraf è utilizzato in pazienti adulti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Advagraf

Non prenda Advagraf

- se è allergico (ipersensibile) a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Advagraf (vedere paragrafo 6).
- se è allergico a sirolimus o a qualsiasi antibiotico macrolide (per esempio eritromicina, claritromicina, josamicina).

Avvertenze e precauzioni

Prograf e Advagraf contengono entrambi il principio attivo tacrolimus. Tuttavia, Advagraf si deve prendere una volta al giorno, mentre Prograf si deve prendere due volte al giorno. Ciò deriva dal fatto che le capsule di Advagraf permettono un rilascio prolungato (rilascio più lento in un periodo di tempo più lungo) di tacrolimus. Advagraf e Prograf non sono intercambiabili.

Riferisca al medico se una delle seguenti situazioni la riguarda:

- se sta assumendo qualsiasi medicinale citato sotto nel paragrafo "Altri medicinali e Advagraf"
- se ha o ha avuto problemi al fegato

- se ha diarrea da più di un giorno
- se ha forti dolori addominali accompagnati o no da altri sintomi, quali brividi, febbre, nausea o vomito
- se ha un'alterazione dell'attività elettrica del cuore definita "prolungamento QT".

Riferisca immediatamente al medico se durante il trattamento soffre di:
problemi alla vista, come visione offuscata, cambiamenti nella visione dei colori, difficoltà nel vedere i dettagli o se il campo visivo si restringe.

Il medico può aggiustare la sua dose di Advagraf.

Si deve tenere in contatto regolare con il medico. Di tanto in tanto, il medico può ritenere necessario che lei faccia esami del sangue, delle urine, controlli al cuore o agli occhi per stabilire la dose corretta di Advagraf.

Deve limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV (ultravioletti) mentre sta prendendo Advagraf. Questo perché le terapie immunosoppressive possono aumentare il rischio di tumori della pelle. Indossi vestiti che la proteggono e utilizzi uno schermo solare con un fattore ad alta protezione.

Bambini e adolescenti

L'uso di Advagraf non è consigliato in bambini e adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e Advagraf

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e prodotti erboristici.

L'uso di Advagraf insieme a ciclosporina (altro farmaco utilizzato per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo) non è consigliato.

Le concentrazioni di Advagraf nel suo sangue possono essere influenzate da altri farmaci che lei sta prendendo e viceversa le concentrazioni nel sangue dei medicinali che sta prendendo possono essere alterate dall'assunzione di Advagraf cosa che può richiedere l'interruzione, un aumento o una diminuzione della dose di Advagraf. In particolare, deve informare il medico se assume o ha recentemente assunto medicinali quali:

- medicinali antifungini e antibiotici, in particolare i cosiddetti antibiotici macrolidi, utilizzati per trattare le infezioni, quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, clotrimazolo, e isavuconazolo, eritromicina, claritromicina, josamicina, e rifampicina
- inibitori della proteasi HIV (ad esempio, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il medicinale potenziatore cobicistat, e le combinazioni in compresse, utilizzati per il trattamento delle infezioni da HIV
- inibitori delle proteasi HCV (ad esempio, telaprevir, boceprevir, e la combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir) utilizzati per il trattamento dell'epatite C
- nilotinib e imatinib (utilizzati per il trattamento di determinati tipi di cancro)
- acido micofenolico, utilizzato per inibire il sistema immunitario e prevenire il rigetto del trapianto
- medicinali per l'ulcera dello stomaco o il reflusso acido (quali omeprazolo, lansoprazolo o cimetidina)
- antiemetici utilizzati per trattare la nausea e il vomito (ad esempio, metoclopramide)
- cisapride o l'antiacido magnesio-alluminio idrossido, utilizzato per trattare il bruciore di stomaco
- la pillola contraccettiva o altri trattamenti ormonali con etinilestradiolo, trattamenti ormonali con danazolo
- medicinali utilizzati per il trattamento della pressione alta o per problemi cardiaci (ad esempio nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil)
- farmaci antiaritmici (amiodarone) usato per controllare l'aritmia (battito cardiaco irregolare),
- medicinali noti come "statine" utilizzati per trattare colesterolo e trigliceridi alti

- fenitoina o fenobarbital, usati per curare l'epilessia
- i corticosteroidi prednisolone o metilprednisolone, appartenenti alla classe dei corticosteroidi utilizzati per trattare le infiammazioni o per sopprimere il sistema immunitario (per esempio nel rigetto d'organo)
- nefazodone, utilizzato per curare la depressione
- preparazioni erboristiche che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o estratti di *Schisandra sphenanthera*.

Informi il medico se sta prendendo o se ha necessità di prendere ibuprofene (usato per trattare la febbre, l'infiammazione e il dolore), amfotericina B (usato per trattare le infezioni batteriche), farmaci antivirali (usati per trattare le infezioni virali, ad esempio aciclovir). Questi possono aggravare problemi renali o del sistema nervoso quando assunti insieme ad Advagraf.

Il medico ha anche bisogno di sapere se lei, mentre sta prendendo Advagraf, sta assumendo integratori di potassio oppure quei diuretici utilizzati per l'insufficienza cardiaca, l'ipertensione e patologie renali (per esempio amiloride, triamterene o spironolattone), farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, ad esempio l'ibuprofene), utilizzati contro la febbre, per trattare gli stati infiammatori e il dolore, gli anticoagulanti (fluidificanti del sangue) o i farmaci per il diabete assunti per via orale.

Se deve vaccinarsi, ne parli prima con il medico.

Advagraf con cibi e bevande

Eviti il pompelmo (anche il succo) durante l'utilizzo di Advagraf dal momento che può variarne la concentrazione nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di usare Advagraf.

Advagraf passa nel latte materno. È pertanto sconsigliato l'allattamento al seno durante la terapia con Advagraf.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi e non usi strumenti o macchinari se avverte senso di perdita di equilibrio o sonnolenza, oppure ha problemi a vedere in maniera chiara dopo aver preso Advagraf. Tali effetti sono stati riscontrati in misura maggiore se assume anche alcool.

Advagraf contiene lattosio e lecitina (soia)

Advagraf contiene lattosio (lo zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

L'inchiostro per stampa utilizzato sulle capsule di Advagraf contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, ne parli con il medico per stabilire se deve assumere questo medicinale.

3. Come prendere Advagraf

Prenda Advagraf seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Questo farmaco deve essere prescritto soltanto da un medico con esperienza nel trattamento del paziente trapiantato.

Si assicuri di ricevere sempre la stessa formulazione di tacrolimus quando ritira la prescrizione, a meno che lo specialista in trapianti abbia concordato la modifica della formulazione di tacrolimus. Questo medicinale deve essere assunto una volta al giorno. Se l'aspetto di questo medicinale non è lo stesso di sempre, o se le istruzioni sulla dose sono cambiate, si rivolga al medico o al farmacista appena possibile per accertarsi che abbia ricevuto il medicinale corretto.

La dose iniziale per prevenire il rigetto dell'organo che le è stato trapiantato verrà stabilita dal medico e calcolata in base al suo peso. La dose giornaliera iniziale appena dopo il trapianto sarà generalmente compresa tra i seguenti valori:

0,10-0,30 mg per kg di peso al giorno

in base all'organo trapiantato. Le stesse dosi possono essere utilizzate per il trattamento del rigetto.

La sua dose dipende dalle sue condizioni generali e da quale altro medicinale immunosoppressivo lei sta assumendo.

Subito dopo l'inizio del suo trattamento con Advagraf le sarà richiesto dal medico di sottoporsi a frequenti esami del sangue per definire la dose corretta. Successivamente, le verranno richieste analisi del sangue su base regolare per poter determinare la dose corretta e per adattare tale dose di volta in volta. Il medico generalmente ridurrà la sua dose di Advagraf una volta che la sua condizione si sarà stabilizzata. Il medico le dirà esattamente quante capsule prendere.

E' indispensabile che assuma Advagraf ogni giorno finchè avrà bisogno di immunosoppressione per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato. Deve mantenersi in stretto contatto con il medico.

Advagraf deve essere assunto una volta al giorno per via orale, al mattino. Assuma Advagraf a stomaco vuoto, oppure 2 o 3 ore dopo il pasto. Attenda almeno un'ora prima di assumere il pasto successivo. Assuma le capsule immediatamente dopo la rimozione dal blister. Le capsule devono essere ingerite **intere** con un bicchiere d'acqua. Non ingoiare il disidratante contenuto nell'involucro di alluminio.

Se prende più Advagraf di quanto deve

Se ha assunto accidentalmente troppo Advagraf contatti immediatamente il medico o il Pronto Soccorso dell'ospedale a lei più vicino.

Se dimentica di prendere Advagraf

Se ha dimenticato di prendere le capsule di Advagraf al mattino, le prenda il prima possibile lo stesso giorno. Non prenda una dose doppia il mattino successivo.

Se interrompe il trattamento con Advagraf

L'interruzione del trattamento con Advagraf può aumentare il rischio di rigetto dell'organo che le è stato trapiantato. Non sospenda il trattamento a meno che il medico non le dica di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Advagraf può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Advagraf riduce i meccanismi di difesa (sistema immunitario) del suo corpo che non sarà più così efficiente nel combattere le infezioni. Quindi, può essere più soggetto alle infezioni mentre sta assumendo Advagraf.

Si possono verificare gravi effetti indesiderati, comprese reazioni allergiche e anafilattiche. È stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni in seguito al trattamento con Advagraf.

Sono stati riportati casi di aplasia pura delle cellule della serie rossa (una riduzione molto grave della conta dei globuli rossi), agranulocitosi (una quantità fortemente ridotta di globuli bianchi) e anemia emolitica (ridotta quantità di globuli rossi dovuta a una loro anomala distruzione).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Aumento di glucosio nel sangue, diabete mellito, aumento del potassio nel sangue
- Difficoltà a dormire
- Tremore, mal di testa
- Aumento della pressione sanguigna
- Risultati anomali di esami di funzionalità epatica
- Diarrea, nausea
- Problemi renali

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Riduzione del numero delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o globuli bianchi), aumento del numero dei globuli bianchi, anomalie nel numero dei globuli rossi (evidenziati negli esami del sangue)
- Diminuzione del magnesio, del fosfato, del potassio, del calcio o del sodio nel sangue, aumento dei liquidi, aumento dell'acido urico o dei lipidi nel sangue, diminuzione dell'appetito, aumento dell'acidità nel sangue, altri cambiamenti nell'equilibrio salino del sangue (evidenziati negli esami del sangue)
- Sintomi di ansietà, confusione e disorientamento, depressione, sbalzi d'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali
- Crisi convulsive, alterazioni della coscienza, formicolio e intorpidimento di mani e piedi (a volte doloroso), senso di perdita di equilibrio, compromessa capacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso
- Visione sfocata, aumentata sensibilità alla luce, disturbi all'occhio
- Ronzii nell'orecchio
- Riduzione del flusso sanguigno nei vasi cardiaci, aumento del battito cardiaco
- Sanguinamento, blocco completo o parziale dei vasi sanguigni, pressione sanguigna bassa
- Respiro affannoso, disordini del tessuto respiratorio-polmonare, raccolta di liquidi attorno al polmone, infiammazione della faringe, tosse, sintomi simil-influenzali
- Problemi gastrici quali infiammazione o ulcera che causano dolore addominale o diarrea, sanguinamento a livello dello stomaco, infiammazione o ulcera nella bocca, accumulo di liquidi nello stomaco, vomito, dolori addominali, indigestione, stitichezza, presenza di gas intestinale (flatulenza), gonfiore, feci molli
- Patologie del condotto biliare, ingiallimento della pelle dovuto a problemi del fegato, danno e infiammazione del fegato
- Prurito, eruzione cutanea, perdita di capelli, acne, aumentata sudorazione
- Dolore alle articolazioni, agli arti, alla schiena e ai piedi, crampi muscolari
- Insufficiente funzionalità renale, ridotta produzione di urine, minzione ridotta o dolorosa
- Debolezza generale, febbre, gonfiore (edema), dolore e disagio, aumento dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di peso, sensazione di alterazione nella percezione della temperatura
- Insufficiente funzionalità dell'organo trapiantato

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Alterazioni dei processi di coagulazione, riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue (evidenziata dagli esami del sangue)
- Disidratazione, incapacità ad urinare
- Risultati anomali negli esami del sangue: riduzione delle proteine o dello zucchero, aumento del fosfato, aumento dell'enzima lattato-deidrogenasi
- Coma, emorragie cerebrali, ictus, paralisi, disordini cerebrali, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, problemi di memoria
- Opacizzazione del cristallino, indebolimento dell'udito
- Battito irregolare, sospensione del battito, ridotta resa del cuore, disturbi del muscolo cardiaco, ispessimento del muscolo cardiaco, battito aumentato, elettrocardiogramma (ECG) anomalo, ritmo e frequenza cardiaca alterati
- Trombo in una vena degli arti, shock
- Difficoltà a respirare, disturbi dell'apparato respiratorio, asma

- Blocco intestinale, aumento dei livelli ematici dell'enzima amilasi, reflusso del contenuto dello stomaco nella gola, svuotamento gastrico ritardato
- Infiammazione della pelle, sensazione di bruciore durante l'esposizione al sole
- Dolore alle articolazioni
- Mestruazioni dolorose e perdite mestruali anomale
- Insufficienza di diversi organi, malattia simil-influenzale, aumentata sensibilità al caldo e al freddo, sensazione di oppressione a livello toracico, sensazione di irrequietezza e di disagio, perdita di peso.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Piccole emorragie della pelle causate da coaguli del sangue
- Aumento della rigidità muscolare
- Cecità, sordità
- Raccolta di liquidi attorno al cuore
- Sindrome da mancanza acuta di respiro
- Formazione di cisti nel pancreas
- Problemi di circolazione del sangue a livello del fegato
- Malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, nella bocca, sugli occhi e sui genitali, aumento della presenza di peli
- Sete, svenimenti, sensazione di costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera.

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)

- Debolezza muscolare
- Ecocardiogramma alterato
- Insufficienza epatica
- Minzione dolorosa con presenza di sangue nelle urine
- Aumento del tessuto adiposo.

Non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili):

- Anomalie del nervo ottico (neuropatia ottica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione [riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Advagraf

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Advagraf dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Usi tutte le capsule a rilascio prolungato entro 1 anno dall'apertura dell'involucro di alluminio.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Advagraf

- Il principio attivo è tacrolimus.

Ciascuna capsula di Advagraf da 0,5 mg contiene 0,5 mg di tacrolimus (come monoidrato).
Ciascuna capsula di Advagraf da 1 mg contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).
Ciascuna capsula di Advagraf da 3 mg contiene 3 mg di tacrolimus (come monoidrato).
Ciascuna capsula di Advagraf da 5 mg contiene 5 mg di tacrolimus (come monoidrato).

- Gli altri componenti sono:

Contenuto della capsula: ipromellosa, etilcellulosa, lattosio, magnesio stearato.

Involucro della capsula: titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172), sodio lauril solfato, gelatina.

Inchiostro per stampa: gommalacca, lecitina (soia), simeticone, ossido di ferro rosso (E 172), idrossipropilcellulosa.

Descrizione dell'aspetto di Advagraf e contenuto della confezione

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "0.5 mg" sulla parte superiore giallo chiaro della capsula e "★ 647" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 0,5 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "1 mg" sulla parte superiore bianca della capsula e "★ 677" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 1 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50, 60 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1, 60×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "3 mg" sulla parte superiore arancione della capsula e "★ 637" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 3 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato sono capsule di gelatina dura con impresso in rosso "5 mg" sulla parte superiore rosso grigiastra della capsula e "★ 687" sul corpo arancione della stessa, contenenti polvere bianca.

Advagraf 5 mg è fornito in blister o in blister divisibile per dose unitaria da 10 capsule, all'interno di un involucro protettivo contenente un disidratante. Sono disponibili confezioni da 30, 50 e 100 capsule rigide a rilascio prolungato in blister e confezioni da 30×1, 50×1 e 100×1 capsule rigide a rilascio prolungato in blister divisibili per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Paesi Bassi

Produttore

Astellas Ireland Co., Ltd.

Killorglin, County Kerry

Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014
Fax: +372 6 056 011

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +38516700102

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Lietuva

Biocodex UAB
Tel. +370 37 408 681
Faks.: +370 37 408 682

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: +356 2144 7184

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 (0) 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 0495/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 3864011400

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tacrolimus (formulazioni sistemiche), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Interazione con isavuconazolo

Isavuconazolo è un inibitore moderato del CYP3A4/5 e l'uso concomitante con substrati come l'immunosoppressore tacrolimus può aumentare l'esposizione sistemica al tacrolimus. Isavuconazolo è disponibile come soluzione iniettabile per l'aspergillosi invasiva e le mucormicosi in pazienti per i quali l'amfotericina B è inappropriata. In seguito alla revisione di due casi di letteratura, di uno studio farmacocinetico pubblicato su adulti sani e di uno studio retrospettivo su pazienti trapiantati di fegato, dal momento che i pazienti trapiantati possono essere particolarmente suscettibili alle infezioni fungine a causa dell'immunosoppressione e che l'uso di isavuconazolo nel caso in cui l'amfotericina B non è considerata appropriata non è improbabile in questa popolazione, il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto per tacrolimus devono essere aggiornate al fine di riflettere il potenziale di questa interazione.

Interazione con cobicistat

Cobicistat è un inibitore selettivo del CYP3A4. Il segnale dell'interazione farmaco-farmaco tra cobicistat e tacrolimus è stato aperto sulla base di un caso di letteratura identificato, seguito da altri quattro casi identificati in Eudravigilance, inclusi due casi di letteratura. Sebbene il numero di casi identificati nel contesto dell'esposizione a tacrolimus sia basso, un'interazione farmacocinetica attraverso il CYP3A4 è biologicamente plausibile e già inclusa nei RCP di prodotti che contengono cobicistat stesso. Dato che tacrolimus ha uno stretto indice terapeutico associato a tossicità a dosi elevate, le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate per riflettere il potenziale di questa interazione.

Interazione con inibitori della tirosin-chinasi nilotinib e imatinib

Nilotinib è un inibitore relativamente forte del CYP3A4 e potrebbe essere necessario un adeguato monitoraggio e un aggiustamento della dose per substrati del CYP3A4 che hanno un indice terapeutico ristretto durante il trattamento con nilotinib, incluso tacrolimus. Imatinib è sia un substrato che un inibitore del CYP3A4, si raccomanda quindi cautela durante l'uso concomitante con substrati del CYP3A4 che hanno uno stretto indice terapeutico come tacrolimus. A seguito di un caso identificato di interazioni tra tacrolimus e nilotinib e due casi per imatinib, considerati la plausibilità biologica, lo stretto indice terapeutico di tacrolimus e il contesto clinico specialistico per l'uso concomitante di questi medicinali, si raccomanda l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto.

Interazione con ritonavir (presente nelle combinazioni antivirali ad azione diretta per l'epatite C)

Ritonavir è presente in associazione a dose fissa con ombitasvir e paritaprevir che viene somministrato con o senza dasabuvir per il trattamento dell'epatite C. In questa combinazione agisce come potenziatore di PK, non come un agente antivirale. Le informazioni sul prodotto di tacrolimus mettono in guardia circa la potenziale interazione con ritonavir nel contesto dell'uso come inibitore della proteasi dell'HIV. Sulla base dello studio della farmacocinetica, di un'analisi retrospettiva e di sostanziali raccomandazioni di aggiustamento del dosaggio nell'ambito dei RCP di ombitasvir / paritaprevir / ritonavir e Dasabuvir, il PRAC considera che le interazioni con ombitasvir / paritaprevir / ritonavir +/- dasabuvir devono essere incluse nelle informazioni sul prodotto.

Interazione con acido micofenolico

A seguito della revisione di uno studio non clinico, di uno studio di farmacocinetica e di diversi altri studi, si ritiene che quando tacrolimus viene prescritto con una certa dose di un prodotto a base di acido micofenolico (MPA), l'esposizione a MPA è più alta con la co-somministrazione di tacrolimus piuttosto che con la somministrazione concomitante di ciclosporina, perché la ciclosporina interrompe il ricircolo enteroepatico dell'MPA al contrario di tacrolimus. La modifica delle informazioni sul

prodotto è raccomandata per informare i medici relativamente al passaggio dalla ciclosporina a tacrolimus in presenza di acido micofenolico.

Neuropatia ottica

A seguito di una serie di casi identificati che descrivono pazienti con neuropatia ottica bilaterale in associazione con la profilassi con tacrolimus, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati invitati a fornire una revisione cumulativa sulla potenziale associazione con la neuropatia ottica. Le evidenze disponibili supportano un nesso causale tra tacrolimus e neuropatia ottica e pertanto l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto è giustificato sulla base di casi di *dechallenge* positivo e di plausibile relazione temporale.

Microangiopatia trombotica

A seguito di un caso ricevuto da Swissmedic, di un caso pubblicato in letteratura in un trapiantato di rene, di un'analisi retrospettiva su 14 pazienti e di una revisione sistematica della letteratura, si ritiene che vi sia evidenza di microangiopatia trombotica tossico-mediata indotta da tacrolimus (TMA) con normale attività di ADAMTS13. Pertanto, le informazioni sul prodotto vengono aggiornate per informare i medici che tacrolimus può causare TMA con normale attività di ADAM-TS.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tacrolimus (formulazioni sistemiche) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tacrolimus (formulazioni sistemiche) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.