

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 0,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține lactoză 51,09 mg. Cerneala de inscripționare a capsulei conține urme de lecitină de soia (0,48% din totalul compoziției cernelii de inscripționare).

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține lactoză 102,17 mg. Cerneala de inscripționare a capsulei conține urme de lecitină de soia (0,48% din totalul compoziției cernelii de inscripționare).

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 3 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține lactoză 306,52 mg. Cerneala de inscripționare a capsulei conține urme de lecitină de soia (0,48% din totalul compoziției cernelii de inscripționare).

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 5 mg

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă cu eliberare prelungită conține lactoză 510,9 mg. Cerneala de inscripționare a capsulei conține urme de lecitină de soia (0,48% din totalul compoziției cernelii de inscripționare).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule cu eliberare prelungită.

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat cu roșu „0,5 mg” la capătul galben deschis al capsulei și „★647” pe corpul portocaliu al capsulei, care conțin o pulbere albă.

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat cu roșu „1 mg” la capătul alb al capsulei și „★677” pe corpul portocaliu al capsulei, care conțin o pulbere albă.

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat cu roșu „3 mg” la capătul portocaliu al capsulei și „★637” pe corpul portocaliu al capsulei, care conțin o pulbere albă.

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat cu roșu „5 mg” la capătul roșu închis al capsulei și „★687” pe corpul portocaliu al capsulei, care conțin o pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia rejetului de alogrefă la adulții cu transplant hepatic sau renal.

Tratamentul rejetului de alogrefă rezistent la alte terapii imunosupresoare, la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Advagraf este o formă farmaceutică de tacrolimus cu administrare orală o dată pe zi. Tratamentul cu Advagraf necesită o atentă monitorizare de către personal medical calificat și echipat corespunzător. Prescrierea medicamentului sau inițierea oricărei modificări a terapiei imunosupresoare trebuie efectuate numai de către medici cu experiență în tratamentul imunosupresor și în controlul terapeutic al pacienților cu transplant.

Trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus este lipsită de siguranță. Aceasta poate conduce la rejetul grefei sau la creșterea incidenței de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv imunosupresia deficitară sau exacerbată, datorită diferențelor semnificative clinic ale expunerii sistemice la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți în tratament cu o singură formă farmaceutică de tacrolimus, în schema corespunzătoare de administrare zilnică a dozelor; modificări ale formei farmaceutice administrate sau ale modului de administrare trebuie făcute numai sub atenta supraveghere a medicului specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8). După conversia la orice formă farmaceutică alternativă este necesară monitorizarea medicației terapeutice și ajustarea dozelor administrate pentru menținerea similară a expunerii sistemice la tacrolimus.

Doze

Dozele inițiale, recomandate mai jos, au, în principal, valoare orientativă. Advagraf este administrat de rutină în asociere cu alte imunosupresoare în perioada inițială postoperatorie. Doza poate varia în funcție de regimul imunosupresor ales. Alegerea dozei de Advagraf trebuie să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale a fiecărui pacient, corelate cu monitorizarea concentrației sanguine (vezi mai jos „Monitorizarea medicației terapeutice”). Dacă semnele clinice de rejet sunt evidente, trebuie luată în considerare modificarea regimului imunosupresor.

La pacienții cu transplant renal și hepatic *de novo* ASC0-24 a tacrolimus pentru Advagraf în Ziua 1 a fost cu 30% și, respectiv, cu 50% mai mică în comparație cu cea pentru capsulele cu eliberare imediată (Prograf) în doze echivalente. Din ziua a 4-a, expunerea sistemică măsurată prin concentrațiile sanguine minime este similară pentru ambele categorii de pacienți cu transplant renal și hepatic, în cazul ambelor forme farmaceutice. Este recomandată monitorizarea atentă și frecventă a concentrației minime de tacrolimus în cursul terapiei cu Advagraf în primele două săptămâni post-transplant pentru asigurarea unei expuneri adecvate de medicament în perioada imediat post-transplant. Deoarece tacrolimus este o substanță cu clearance redus, ajustarea dozelor de Advagraf poate dura câteva zile, până la atingerea stării de echilibru.

Pentru prevenirea rejetului de grefă este necesară menținerea imunosupresiei; prin urmare, nu există o durată limită a tratamentului oral.

Profilaxia rejetului de grefă în transplantul renal

Tratamentul oral cu Advagraf trebuie inițiat cu o doză de 0,20 - 0,30 mg/kg și zi, administrată o dată

pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută într-un interval de 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Dozele de Advagraf sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, aceasta ducând la monoterapia cu Advagraf. Modificarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimusului și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

Profilaxia rejektului de greafă în transplantul hepatic

Tratamentul oral cu Advagraf trebuie inițiat cu o doză de 0,10 - 0,20 mg/kg și zi, administrată o dată pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută la aproximativ 12-18 ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

Dozele de Advagraf sunt, de obicei, reduse în perioada post-transplant. În unele cazuri se poate renunța la administrarea concomitentă a altor medicamente imunosupresoare, fiind suficientă monoterapia cu Advagraf. Ameliorarea afecțiunii pacientului post-transplant, poate modifica farmacocinetica tacrolimusului și poate necesita ajustări ulterioare ale dozelor.

Conversia de la tratamentul cu Prograf la Advagraf

La pacienții cu transplant alogen aflați în tratament de întreținere cu Prograf capsule de două ori pe zi care solicită trecerea la administrarea o dată pe zi de Advagraf, conversia se poate face în raport de 1:1 (mg/mg) din doza zilnică totală. Advagraf trebuie administrat dimineața.

La pacienții stabili trecuți de la tratamentul cu Prograf capsule (de două ori pe zi) la Advagraf (o dată pe zi) cu doza zilnică de bază de 1:1 (mg/mg) expunerea sistemică la tacrolimus (ASC0-24) pentru Advagraf a fost cu aproximativ 10% mai mică decât pentru Prograf. Relația dintre concentrațiile sanguine minime ale tacrolimus (C24) și expunerea sistemică (ASC0-24) pentru Advagraf este similară cu cea pentru Prograf. Când se face conversia de la Prograf capsule la Advagraf, valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus trebuie măsurată înaintea conversiei și monitorizată timp de două săptămâni după conversie. După conversie trebuie măsurată valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus și trebuie să se realizeze ajustarea dozelor pentru menținerea similară a expunerii sistemice. Trebuie să se realizeze ajustarea dozei astfel încât să fie menținută expunerea sistemică similară.

Conversia de la tratamentul cu ciclosporină la tacrolimus

Trecerea pacienților de la tratamentul cu ciclosporină la cel cu tacrolimus trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.4 și 4.5). Nu se recomandă administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus. Tratamentul cu Advagraf trebuie inițiat după determinarea ciclosporiniei și după evaluarea stării clinice a pacientului. Administrarea trebuie amânată la pacienții cu valori crescute ale ciclosporiniei. În practică, tratamentul cu tacrolimus a fost inițiat la 12-24 ore de la întreruperea administrării de ciclosporină. Determinarea ciclosporiniei trebuie continuată și după conversie, întrucât clearance-ul ciclosporinei poate fi influențat.

Tratamentul rejektului de alogrefă

În tratamentul episoadelor de rejet s-au încercat creșterea dozelor de tacrolimus, corticoterapia și administrarea unor cure scurte de anticorpi mono-/policlonali. Dacă apar semne de toxicitate cum ar fi apariția reacțiilor adverse severe (vezi pct. 4.8) este necesară reducerea dozei de Advagraf.

Tratamentul rejektului de alogrefă după transplantul renal și hepatic

Pentru trecerea de la alte tratamente imunosupresoare la tratamentul cu Advagraf o dată pe zi, tratamentul trebuie început cu doza orală inițială recomandată în transplantul renal și hepatic, respectiv pentru profilaxia rejektului de transplant.

Tratamentul rejektului de alogrefă după transplantul cardiac

La pacienții adulți la care s-a făcut conversia la Advagraf, trebuie administrată o doză inițială de 0,15 mg/kg și zi, o dată pe zi dimineața.

Tratamentul rejektului de alogrefă după alte tipuri de transplant alogen

Deși nu există experiență clinică cu Advagraf la pacienții cu transplant de plămân, transplant de

pancreas sau transplant de intestin, Prograf a fost utilizat la pacienții cu transplant de plămân cu o doză inițială de 0,10 - 0,15 mg/kg și zi, la pacienții cu transplant pancreatic doza inițială a fost de 0,2 mg/kg și zi, iar la pacienții cu transplant de intestin doza inițială a fost de 0,3 mg/kg și zi.

Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Stabilirea dozelor trebuie să se realizeze în funcție de evaluarea clinică a rejetului și a tolerabilității individuale, însoțită de monitorizarea concentrațiilor minime de tacrolimus în sângele total.

Pentru optimizarea dozării sunt disponibile câteva imunoteste ce determină concentrația de tacrolimus în sângele total. Comparațiile între concentrațiile plasmatice publicate în literatură și valorile individuale din practică trebuie evaluate cu precauție și în condițiile unei cunoașteri temeinice a metodelor de testare utilizate. În activitatea clinică de zi cu zi, concentrațiile în sângele total sunt monitorizate cu ajutorul imunotestelor.

Relația dintre concentrațiile sanguine minime de tacrolimus (C₂₄) și expunerea sistemică (ASC₀₋₂₄) este similară între cele două forme farmaceutice, Advagraf și Prograf.

În perioada post-transplant trebuie monitorizată concentrația sanguină minimă de tacrolimus. În cazul administrării de Advagraf, concentrația sanguină minimă de tacrolimus trebuie determinată la aproximativ 24 ore de la administrare, chiar înainte de utilizarea următoarei doze. Este recomandată monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice minime în primele două săptămâni post-transplant, urmată de monitorizarea periodică pe durata tratamentului. De asemenea, concentrația plasmatică minimă de tacrolimus trebuie atent monitorizată în urma conversiei de la Prograf la Advagraf, ajustării dozei, schimbărilor în tratamentul imunosupresor sau administrării concomitente de substanțe care pot influența concentrația de tacrolimus în sângele total (vezi pct. 4.5). Frecvența determinărilor concentrației plasmatice depinde de necesitățile clinice. Întrucât tacrolimus este un medicament cu un clearance mic, la ajustarea schemei de dozare a Advagraf poate dura câteva zile până se atinge starea de echilibru.

Datele obținute din studiile clinice au arătat că majoritatea pacienților poate fi controlată cu succes dacă valoarea concentrației plasmatice minime de tacrolimus este menținută sub 20 ng/ml. Pentru interpretarea valorilor concentrației plasmatice de tacrolimus trebuie ținut cont de starea clinică a pacienților. În practică, în perioada post-transplant precoce, valorile concentrațiilor plasmatice minime de tacrolimus sunt menținute, în general, în intervalul cuprins între 5 și 20 ng/ml, la pacienții cu transplant hepatic, și în intervalul cuprins între 10 și 20 ng/ml, la cei cu transplant renal sau de cord. Pe durata tratamentului de întreținere, concentrațiile plasmatice variază, la bolnavii cu transplant hepatic, renal sau cardiac, între 5 și 15 ng/ml.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor pentru menținerea unor valori ale concentrației sanguine minime de tacrolimus în intervalul țintă recomandat.

Pacienți cu insuficiență renală

Întrucât, farmacocinetica tacrolimusului nu este influențată de funcția renală, nu este necesară o ajustare suplimentară a dozelor. Cu toate acestea, având în vedere potențialul nefrototoxic al tacrolimusului, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (prin determinări repetate ale valorii creatininemiei, a clearance-ului la creatinină și monitorizarea diurezei).

Diferențe etnice

În comparație cu caucazienii, pacienții de rasă neagră pot necesita doze mai mari de tacrolimus pentru realizarea concentrațiilor sanguine minime similare.

Sexul

Nu există dovezi care să arate că pacienții bărbați sau femei necesită doze diferite pentru realizarea concentrațiilor sanguine minime similare.

Vârstnici

Nu există, până în prezent, dovezi care să ateste necesitatea reducerii dozelor la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Advagraf la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Date disponibile sunt limitate, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Advagraf este o formă farmaceutică de tacrolimus cu administrare orală o dată pe zi. Se recomandă ca doza zilnică orală de Advagraf să se administreze o dată pe zi, dimineața. Capsulele cu eliberare prelungită Advagraf trebuie înghițite imediat după scoaterea lor din blister. Pacienții trebuie sfătuiți să nu înghită desicantul. Capsulele trebuie înghițite **întregi** cu lichid (preferabil cu apă).

În general, capsulele Advagraf trebuie administrate în condiții de repaus alimentar sau cu cel puțin o oră înainte sau la 2-3 ore după masă, pentru asigurarea unei absorbții maxime (vezi pct. 5.2). O doză de dimineață omisă trebuie luată cât se poate de repede în aceeași zi. Nu trebuie luată o doză dublă a doua zi dimineața.

La pacienții care nu pot primi medicamente pe cale orală în timpul perioadei imediat post-transplant, tratamentul cu tacrolimus poate fi inițiat intravenos (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Prograf 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă) la o doză de aproximativ 1/5 dindoza orală recomandată pentru indicația corespunzătoare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la tacrolimus sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Hipersensibilitate la alte macrolide

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost observate erori de medicație, incluzând trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus. Acestea au condus la apariția reacțiilor adverse grave, inclusiv rejețul grefei sau apariția altor reacții adverse care ar putea fi consecința atât a unei expuneri sistemice scăzute la tacrolimus, cât și a unei expuneri sistemice crescute la tacrolimus. Pacienții trebuie menținuți în tratament cu o singură formă farmaceutică de tacrolimus, în schema corespunzătoare de administrare zilnică a dozelor; modificări ale formei farmaceutice administrate sau ale modului de administrare trebuie făcute numai sub atenta supraveghere a medicului specialist în transplant (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Nu este recomandată utilizarea Advagraf la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită datelor insuficiente referitoare la siguranță și/sau eficacitate.

Nu sunt încă disponibile date clinice referitoare la tratamentul cu Advagraf capsule cu eliberare prelungită în cazul rejetului de alogrefă rezistent la tratamentul cu alte medicamente imunosupresoare, la pacienții adulți.

Nu sunt încă disponibile date clinice referitoare la tratamentul cu Advagraf pentru profilaxia rejetului de grefă la adulții cu alogrefă cardiacă.

În perioada inițială post-transplant trebuie efectuată monitorizarea de rutină a următorilor parametri: tensiunea arterială, ECG, statusul neurologic și vizual, glicemia în condiții de repaus alimentar, electroliții (în special potasiul), testele funcționale hepatice și renale, parametrii hematologici, probele de coagulare și proteinele plasmatiche. Dacă se decelează modificări clinic semnificative, se va avea în vedere ajustarea schemei de tratament imunosupresor.

Atunci când concomitent cu tacrolimus se administrează substanțe cu potențial crescut de interacțiune (vezi pct. 4.5) – mai ales inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicină sau claritromicină) sau inductori ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, rifabutină), este necesară monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus

pentru ajustarea corespunzătoare a dozelor de tacrolimus în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare.

Preparatele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau alte preparate din plante trebuie evitate pe parcursul tratamentului cu Advagraf, datorită riscului de producere a unor interacțiuni ce pot duce fie la o scădere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus și un efect clinic redus al tacrolimusului, fie la o creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus și risc de toxicitate al tacrolimusului (vezi pct. 4.5).

Se recomandă evitarea administrării asociate de tacrolimus și ciclosporină. Administrarea de tacrolimus la pacienți tratați anterior cu ciclosporină trebuie să se facă cu prudență. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Se recomandă evitarea aportului crescut de potasiu și a diureticelor care economisesc potasiu (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice poate crește riscul de apariție a acestor efecte (vezi pct. 4.5).

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare; de aceea, este posibil ca vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus să fie mai puțin eficace. Trebuie evitată administrarea vaccinurilor vii atenuate.

Tulburări gastro-intestinale

Perforarea gastro-intestinală a fost raportată la pacienții tratați cu tacrolimus. Având în vedere că perforarea gastro-intestinală este un eveniment medical important, care poate determina o situație care să pună viața în pericol sau gravă, trebuie avut în vedere tratamentul corespunzător imediat după apariția unor simptome sau semne suspecte.

Întrucât concentrațiile sanguine de tacrolimus se pot modifica semnificativ în timpul episoadelor de diaree, se recomandă monitorizarea suplimentară a concentrației sanguine de tacrolimus pe durata acestor episoade.

Afecțiuni cardiace

În cazul pacienților tratați cu Prograf s-a observat rareori prezența hipertrofiei ventriculare sau septale, raportate drept cardiomiopatie și, de aceea, acestea pot apare și în cazul Advagraf. Majoritatea cazurilor au fost reversibile, apărând în special la valori ale concentrației sanguine minime de tacrolimus mult mai mari decât concentrațiile maxime recomandate. La creșterea riscului de apariție a unor asemenea afecțiuni au mai fost implicați următorii factori: afecțiune cardiacă preexistentă, tratament corticosteroid, hipertensiune arterială, disfuncție renală sau hepatică, infecțiile, supraîncărcare lichidiană și edeme. În consecință, pacienții cu risc care urmează tratament imunosupresor agresiv, trebuie monitorizați ecocardiografic sau ECG, pre- și post-transplant (de exemplu, inițial, la 3 luni, apoi la 9-12 luni). Dacă apar anomalii, se recomandă reducerea dozei de Advagraf sau, eventual, schimbarea medicamentului imunosupresor. Tacrolimus poate prelungi intervalul QT și poate determina apariția torsadei vârfurilor. Este necesară adoptarea unei atitudini prudente în cazul pacienților cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv pacienții cu istoric personal sau familial de sindrom QT prelungit, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii și dezechilibre electrolitice. De asemenea, trebuie acționat cu prudență în cazul pacienților cu suspiciune sau diagnostic de sindrom de interval QT prelungit congenital sau dobândit sau al celor care utilizează concomitent medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QT, inducere a dezechilibrelor electrolitice sau creștere a expunerii la tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni limfoproliferative sau maligne

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția de afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB) (vezi pct. 4.8). O asociere de imunosupresoare cum sunt anticorpii antilimfocitari (de exemplu basiliximab, daclizumab) administrați concomitent crește riscul de apariție a afecțiunilor limfoproliferative asociate cu VEB. La pacienții cu antigenul capsidic viral

(ACV) VEB-negativ s-a raportat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. De aceea, la acest grup de pacienți, serologia antigenului capsidic viral al virusului Epstein-Barr (ACV-VEB) trebuie stabilită înaintea începerii tratamentului cu Advagraf. Se recomandă monitorizarea cu atenție a ACV-PCR în cursul tratamentului. Pozitivarea VEB-PCR poate persista luni de zile și nu este *per se* un indicator al afecțiunii limfoproliferative sau al limfomului.

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare puternice, nu se cunoaște riscul declanșării unor neoplazii secundare (vezi pct. 4.8).

Ca și în cazul altor medicamente imunosupresoare, datorită riscului de apariție a afecțiunilor maligne cutanate, se recomandă evitarea expunerii la soare și la radiații ultraviolete, prin aplicarea unor măsuri fotoprotectoare, purtarea de haine de protecție și utilizarea cremelor cu indice fotoprotector mare.

Infecții, inclusiv infecții oportuniste

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv cu Advagraf, prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor, inclusiv infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice). de exemplu nefropatie asociată cu virusul BK și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată cu virusul JC. Pacienții au, de asemenea, un risc crescut de infecții cu hepatite virale (de exemplu, reactivarea hepatitei B și C și infecție de novo, precum și hepatită E, care poate deveni cronică). Aceste infecții sunt frecvent determinate de o imunosupresie majoră totală și pot duce la afecțiuni grave sau letale pe care medicii trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați la care apar deteriorare a funcției hepatice sau funcției renale sau simptome neurologice. Prevenția și abordarea terapeutică trebuie să corespundă ghidurilor clinice adecvate.

Sindromul de encefalopatie posteroară reversibilă (SEPR)

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția sindromului de encefalopatie posteroară reversibilă (SEPR). În cazul în care la pacienții care urmează tratament cu tacrolimus apar simptome care să indice apariția SEPR, cum sunt cefalee, alterarea statusului mental, convulsii și tulburări vizuale, se recomandă efectuarea unor investigații radiologice suplimentare (de exemplu IRM). Dacă este diagnosticat SEPR se recomandă controlul adecvat al tensiunii arteriale și al convulsiilor și oprirea imediată a tratamentului sistemic cu tacrolimus. Majoritatea pacienților se refac complet după administrarea măsurilor adecvate.

Tulburări oculare

Tulburările oculare, progresând uneori până la pierderea vederii, au fost raportate la pacienții tratați cu tacrolimus. În unele cazuri a fost raportată rezolvarea problemelor atunci când s-a trecut pe imunosupresie alternativă. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze modificările în acuitatea vizuală, vederea culorilor, vedere încețoșată sau defect de câmp vizual, iar în astfel de cazuri, evaluarea promptă este recomandată cu trimiterea la un oftalmolog, după caz.

Aplazia eritrocitară pură

La pacienții tratați cu tacrolimus s-au raportat cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP). Toți acești pacienți prezentau factori de risc pentru aplazia eritrocitară pură, cum ar fi infecție cu parvo-virusul B19, afecțiuni preexistente sau medicație concomitentă asociată cu AEP.

Grupe speciale de pacienți

Există experiență limitată în cazul pacienților non-caucazieni și al pacienților cu risc imunologic crescut (de exemplu cu transplant repetat, dovezi privind prezența unui set de anticorpi reactivi (panel reactive antibodies, PRA)).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Advagraf capsule conține lactoză. Acest medicament nu trebuie administrat pacienților cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție glucoză- galactoză.

Cerneala de inscripționare a capsulelor de Advagraf conține lecitină din soia. La pacienții cu

hipersensibilitate la arahide sau la soia trebuie evaluat raportul între riscul de apariție și severitatea hipersensibilității și beneficiul administrării Advagraf.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tacrolimusul disponibil pe cale sistemică este metabolizat hepatic de către CYP3A4. Există și dovezi ale metabolizării gastrointestinale, de către CYP3A4, în peretele intestinal. Utilizarea concomitentă a unor substanțe cunoscute pentru efectul lor inhibitor sau inductor asupra CYP3A4 poate influența metabolizarea tacrolimusului, crescând sau scăzând, prin urmare, concentrațiile sanguine ale acestuia. Dacă se administrează concomitent substanțe care pot influența metabolizarea prin CYP3A sau pot influența prin orice mecanism concentrațiile sanguine de tacrolimus, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, precum și a apariției intervalului QT prelungit (prin ECG), a efectelor la nivel renal și a altor reacții adverse, cu întreruperea administrării sau ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus, pentru menținerea unei expuneri similare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4 care pot determina creșterea concentrațiilor serice de tacrolimus

Din punct de vedere clinic, s-a demonstrat că următoarele substanțe pot crește concentrațiile sanguine de tacrolimus:

S-au observat interacțiuni semnificative cu medicamente antifungice cum sunt ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol și isavuconazol, antibioticul macrolidic eritromicină, inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) sau inhibitori de protează HCV (de exemplu, telaprevir, boceprevir, și combinația de ombitasvir și paritaprevir cu ritonavir, atunci când este utilizată cu și fără dasabuvir), potențatorul farmacocinetic cobicistat și inhibitorii tirozin kinazei nilotinib și imatinib). Administrarea concomitentă a acestor substanțe poate necesita reducerea dozelor de tacrolimus la aproape toți pacienții. Studiile farmacocinetice au arătat că aceste creșteri ale concentrațiilor sanguine sunt în principal rezultatul creșterii biodisponibilității orale a tacrolimusului datorită inhibării metabolizării la nivel gastrointestinal. Efectele asupra clearance-ului hepatic sunt mai puțin pronunțate.

Au fost observate interacțiuni mai slabe cu: clotrimazol, claritromicină, josamicină, nifedipină, nicardipină, diltiazem, verapamil, amiodaronă, danazol, etinilestradiol, omeprazol, nefazodonă și preparate din plante (chinezești) care conțin extracte din *Schisandra sphenanthera*.

In vitro s-a demonstrat că următoarele substanțe sunt potențiali inhibitori ai metabolizării tacrolimusului: bromocriptina, cortizonul, dapsona, ergotamina, gestoden, lidocaina, mefenitoina, miconazol, midazolam, nilvadipina, noretindrona, chinidina, tamoxifen, (triacetil)oleandomicina. S-a raportat că sucul de grepfrut crește valorile concentrației de tacrolimus și, de aceea, trebuie evitat. Lansoprazolul și ciclosporina pot fi potențiali inhibitori ai metabolizării mediate de CYP3A4 a tacrolimusului și astfel determină creșterea concentrației sanguine a acestuia.

Alte interacțiuni care pot conduce la creșterea concentrațiilor serice de tacrolimus

Tacrolimus se leagă extensiv de proteinele plasmatiche. Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte medicamente cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatiche (de exemplu, AINS, anticoagulante orale sau antidiabetice orale).

Alte potențiale interacțiuni care pot duce la creșterea expunerii sistemice la tacrolimus pot fi induse de prokinetice (ca metoclopramidă sau cisapridă), cimetidina și hidroxidul de magneziu-aluminiu.

Inductori ai CYP3A4 care pot determina scăderea concentrațiilor serice de tacrolimus

Din punct de vedere clinic, s-a demonstrat că următoarele substanțe pot scădea concentrațiile sanguine de tacrolimus:

S-au observat interacțiuni semnificative cu rifampicină, fenitoină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), ceea ce poate necesita creșterea dozei de tacrolimus la aproape toți pacienții. Interacțiuni semnificative clinic au mai fost semnalate și în cazul fenobarbitalului. S-a demonstrat că dozele de întreținere de corticosteroizi reduc concentrațiile sanguine de tacrolimus.

Dozele mari de prednisolon sau metilprednisolon, administrate în tratamentul rejetului acut, pot să crească sau să scadă concentrațiile sanguine de tacrolimus.

Carbamazepina, metamizolul și izoniazida pot reduce concentrațiile de tacrolimus.

Efectul tacrolimusului asupra metabolizării altor medicamente

Tacrolimus este un cunoscut inhibitor al CYP3A4; astfel, utilizarea lui concomitent cu alte medicamente, despre care se știe că sunt metabolizate de CYP3A4, poate afecta metabolizarea acestora.

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei este crescut când se administrează concomitent cu tacrolimus. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive. De aceea, nu se recomandă administrarea asociată a ciclosporinei și a tacrolimus și se impune prudență când se administrează tacrolimus la pacienții cărora li s-a administrat anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

S-a demonstrat că tacrolimus crește concentrația sanguină a fenitoinii.

Întrucât tacrolimus poate reduce clearance-ul anticoncepționalelor steroidiene, crescând expunerea hormonală, o atenție deosebită trebuie acordată luării deciziilor legate de tratamentul contraceptiv. Sunt disponibile date limitate privind interacțiunea dintre tacrolimus și statine. Datele clinice sugerează că farmacocinetica statinelor este, în mare măsură, neinfluențată de administrarea concomitentă a tacrolimusului.

O serie de studii efectuate pe animale au demonstrat că tacrolimus poate să reducă clearance-ul și să prelungească timpul de înjumătățire plasmatică al pentobarbitalului și al antipirinei.

Acid micofenolic. Se recomandă prudență atunci când se trece de la terapia asociată cu ciclosporină, care interferează cu recircularea enterohepatică a acidului micofenolic, la tacrolimus, care nu are acest efect, deoarece acest lucru poate determina modificări ale expunerii la acidul micofenolic. Medicamentele care interferează cu ciclul enterohepatic al acidului micofenolic au potențialul de a reduce concentrația plasmatică și eficacitatea acidului micofenolic. Monitorizarea terapeutică a medicamentului acid micofenolic poate fi adecvată atunci când se trece de la ciclosporină la tacrolimus sau invers.

Alte interacțiuni care au condus la efecte clinice nocive

Administrarea concomitentă de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice poate accentua asemenea efecte (de exemplu, aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicina, cotrimoxazol, AINS, ganciclovir sau aciclovir).

Creșterea nefrotoxicității a fost observată după administrarea de amfotericină B și ibuprofen în asociere cu tacrolimus.

Întrucât tratamentul cu tacrolimus poate fi asociat cu hiperpotasemie sau poate accentua o hiperpotasemie preexistentă, se recomandă evitarea aportului crescut de potasiu și a diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu, amilorid, triamteren sau spironolactonă) (vezi pct. 4.4).

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare; de aceea este posibil ca vaccinarea în timpul tratamentului cu tacrolimus să fie mai puțin eficace. Se recomandă evitarea utilizării vaccinurilor vii atenuate (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

S-a demonstrat că, la om, tacrolimusul poate traversa placentă. Datele limitate provenite de la pacientele cu transplant de organ nu a permis identificarea unui risc crescut al reacțiilor adverse în timpul sau asupra evoluției sarcinii sub tratament cu tacrolimus, în comparație cu alte imunosupresoare. Totuși, au fost raportate cazuri de avort spontan. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. La femeile gravide tratamentul cu tacrolimus poate fi luat în considerare când nu sunt disponibile alte soluții mai sigure și când beneficiul urmărit justifică potențialele riscuri asupra fătului. În caz de expunere *in utero*, se recomandă monitorizarea nou-născuților pentru potențialele evenimente adverse ale tacrolimusului (în special efecte renale). Există riscul de naștere prematură (<37 de săptămâni) (incidență 66 din 123 nașteri, adică 53,7%; totuși datele arată că majoritatea nou-născuților au avut o greutate normală pentru vârsta gestațională), precum și cel de hiperpotasemie la nou-născuți (incidență 8 din 111 nou-născuți, adică 7,2%), care, totuși, se normalizează spontan.

La șobolani și iepuri, tacrolimusul a determinat toxicitate embriofetală, la doze demonstrate a fi toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Datele obținute la om demonstrează că tacrolimusul este excretat în laptele uman. Întrucât nu pot fi excluse efectele nocive asupra nou-născutului, femeile nu trebuie să alăpteze pe durata tratamentului cu Advagraf.

Fertilitatea

La șobolani s-a constatat un efect negativ al tacrolimusului asupra fertilității masculine sub forma reducerii motilității și a numărului de spermatozoizi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tacrolimusul poate induce tulburări de vedere și neurologice. Acest efect poate fi accentuat dacă tacrolimusul se administrează concomitent cu alcoolul.

Nu au fost efectuate studii asupra efectelor tacrolimusului (Advagraf) asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Având în vedere afecțiunea de bază și administrarea simultană a mai multor medicamente, profilul reacțiilor adverse asociate medicamentelor imunosupresoare este, deseori, dificil de stabilit.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (apărând la > 10% dintre pacienți) sunt tremorul, alterarea funcției renale, hiperglicemie, diabet zaharat, hiperpotasemie, infecții, hipertensiune arterială și insomnie.

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită ca fiind următoarea: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Similar altor medicamente imunosupresoare potente, pacienții tratați cu tacrolimus au frecvent un risc crescut de infecții (virale, bacteriene, fungice, protozoarice). Evoluția unor infecții preexistente poate fi agravată. Pot apărea atât infecții generalizate cât și localizate.

La pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare, inclusiv Advagraf, au fost raportate atât cazuri de nefropatie asociată cu infecții cu virusul BK, cât și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă asociată cu infecții cu virusul JC.

Tumori benigne, maligne și nespecificate

Pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare au un risc crescut de a dezvolta tumori maligne. Tratamentul cu tacrolimus a fost asociat cu dezvoltarea de tumori benigne dar și maligne, inclusiv afecțiuni limfoproliferative asociate cu VEB și tumori maligne cutanate.

Tulburări hematologice și limfatice

frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, anomalii ale analizelor eritrocitelor, leucocitoză
mai puțin frecvente: coagulopatii, pancitopenie, neutropenie, probe de coagulare și desângere anormale
rare: purpură trombotică trombocitopenică, hipoprotrombinemie, microangiopatie trombotică
cu frecvență necunoscută: aplazie eritocitară pură, agranulocitoză, anemie hemolitică

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost observate reacții alergice și anafilactoide la pacienții aflați în tratament cu tacrolimus (vezi

pct. 4.4).

Tulburări endocrine

rare: hirsutism

Tulburări metabolice și de nutriție

foarte frecvente: diabet zaharat, hiperglicemie, hiperpotasemie
frecvente: acidoză metabolică, alte diselectrolitemii, hiponatremie, supraîncărcare lichidiană, hiperuricemie, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipocalcemie, scădere a poftei de mâncare, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, hipertrigliceridemie, hipofosfatemie
mai puțin frecvente: deshidratare, hipoglicemie, hipoproteinemie, hiperfosfatemie

Tulburări psihice

foarte frecvente: insomnie
frecvente: confuzie și dezorientare, depresie, simptome de anxietate, halucinații și tulburări mintale, dispoziție depresivă, tulburări și afecțiuni ale stării de dispoziție, coșmaruri
mai puțin frecvente: tulburări psihotice

Tulburări ale sistemului nervos

foarte frecvente: cefalee, tremor
frecvente: convulsii determinate de tulburări ale sistemului nervos, tulburări ale stării de conștiință, neuropatie periferică, amețeli, parestezii și disestezii, afectarea scrisului
mai puțin frecvente: encefalopatie, hemoragii la nivelul sistemului nervos central și accidente vasculare cerebrale, comă, afectare a vorbirii și a limbajului, paralizii și pareze, amnezie
rare: hipertonie
foarte rare: miastenie

Tulburări oculare

frecvente: tulburări oculare, vedere încețoșată, fotofobie mai puțin frecvente: cataractă
rare: cecitate
cu frecvență necunoscută: neuropatie optică

Tulburări acustice și vestibulare

frecvente: tinitus
mai puțin frecvente: hipoacuzie
rare: surditate neurosenzorială
foarte rare: afectare a auzului

Tulburări cardiace

frecvente: boală coronariană ischemică, tahicardie
mai puțin frecvente: insuficiență cardiacă, aritmii ventriculare și stop cardiac, aritmii supraventriculare, cardiomiopatie, hipertrofie ventriculară, palpitații
rare: pericardită exsudativă
foarte rare: torsadă a vârfurilor

Tulburări vasculare

foarte frecvente: hipertensiune arterială
frecvente: evenimente tromboembolice și ischemice, afecțiuni hipotensive de cauză vasculară, hemoragii, afecțiuni vasculare periferice
puțin frecvente: tromboză venoasă profundă a membrelor, șoc, infarct

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

frecvente: boli pulmonare parenchimotoase, dispnee, pleurezie, tuse, faringită, congestie și inflamație nazală
mai puțin frecvente: insuficiență respiratorie, boli de tract respirator, astm bronșic
rare: sindrom de detresă respiratorie acută

Tulburări gastro-intestinale

foarte frecvente: diaree, greață
frecvente: semne și simptome gastro-intestinale, vărsături, dureri gastro-intestinale și abdominale, afecțiuni inflamatorii gastro-intestinale, hemoragie gastro-intestinală, ulceratii și perforare gastro-intestinală, ascită, stomatită și ulceratii, constipație, semne și simptome de dispepsie, flatulență, balonare și distensie, scaune de consistență scăzută
mai puțin frecvente: pancreatită acută și cronică, ileus paralytic, sindrom de reflux gastroesofagian, evacuare gastrică dificilă
rare: pseudochist pancreatic, subileus

Tulburări hepatobiliare

rare: afecțiuni ale căilor biliare, leziuni hepatocelulare și hepatită, coleastă și icter, boală veno-ocluzivă hepatică, tromboză de arteră hepatică
foarte rare: insuficiență hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

frecvente: erupții cutanate tranzitorii, prurit, alopecie, acnee, hipersudorație mai puțin frecvente: dermatită, fotosensibilitate
rare: necroză epidermică toxică (sindrom Lyell)
foarte rare: sindrom Stevens Johnson

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

frecvente: artralgi, dorsalgii, spasme musculare, dureri la nivelul extremităților mai puțin frecvente: tulburări articulare
rare: diminuare a mobilității

Tulburări renale și ale căilor urinare

foarte frecvente: alterare a funcției renale
frecvente: insuficiență renală, insuficiență renală acută, nefropatie toxică, necroză tubulară renală, anomalii urinare, oligurie, simptome vezicale și uretrale
mai puțin frecvente: sindrom hemolitic uremic,
anurie foarte rare: nefropatie, cistită hemoragică

Tulburări ale aparatului genital și sânului

mai puțin frecvente: dismenoree și hemoragie uterină

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

frecvente: tulburări febrile, durere și disconfort, astenie, edem, tulburări de percepere a temperaturii corpului
mai puțin frecvente: afecțiuni asemănătoare gripei, nervozitate, senzație de anormalitate, insuficiență multiplă de organe, senzație de presiune toracică, intoleranță la temperatura mediului
rare: lipotimie, ulcer, constricție toracică,
sete foarte rare: creșterea volumului țesutului adipos

Investigații diagnostice

foarte frecvente: valori anormale ale testelor care investighează funcția hepatică
frecvente: creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline, creștere ponderală
mai puțin frecvente: creștere a amilazemiei, modificări pe ECG, valori anormale ale frecvenței cardiace și pulsului, scădere ponderală, creștere a concentrației plasmatice a lactat dehidrogenazei

foarte rare: modificări vizibile ecocardiografic, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

frecvente: disfuncție primară a grefei

S-au observat erori de medicație, incluzând trecerea inadecvată, neintenționată sau nesupravegheată de la tratamentul cu forma farmaceutică cu eliberare imediată sau prelungită de tacrolimus. S-a raportat un număr asociat de cazuri de rejet al organului transplantat (frecvența de apariție a acestora nu a putut fi stabilită din datele disponibile).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Durerea la nivelul extremităților a fost descrisă într-o serie de rapoarte de caz publicate ca parte a sindromului de durere indus de calcineurină-inhibitor (CIPS). Acesta prezintă, de obicei, o durere bilatelară, severă și simetrică, ascendentă în extremitățile inferioare și poate fi asociată cu niveluri supra-terapeutice de tacrolimus. Sindromul poate răspunde la reducerea dozei de tacrolimus. În unele cazuri, a fost necesară trecerea la o imunosupresie alternativă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, **astfel cum este menționat în Anexa V.**

4.9 Supradozaj

Experiența legată de supradozaj este limitată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj accidental cu tacrolimus; simptomele au inclus tremor, cefalee, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie și creșterile concentrațiilor serice de uree, creatinină și alanil-aminotransferază. Nu este disponibil niciun antidot specific pentru tratamentul cu tacrolimus. În caz de supradozaj, trebuie asigurate măsuri suportive generale și tratament simptomatic. Datorită greutatei moleculare crescute, a hidrosolubilității scăzute și a legării extensive de eritrocite și de proteinele plasmatică, se anticipează că tacrolimus nu poate fi dializat. La câteva cazuri izolate de pacienți cu valori ale concentrațiilor plasmatică foarte mari, au fost efectuate cu succes proceduri de hemofiltrare sau hemodiafiltrare, pentru reducerea concentrațiilor toxice. În cazurile de intoxicație orală, lavajul gastric și/sau utilizarea de absorbantți (precum cărbunele activat) pot fi de folos, dacă sunt efectuate imediat după administrare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de calcineurină, codul ATC: L04AD02

Mecanism de acțiune

La nivel molecular, efectele tacrolimus par a fi mediate prin legarea de o proteină citozolică (FKBP12), responsabilă de acumularea intracelulară a compusului. Complexul FKBP12-tacrolimus se leagă specific și competitiv de calcineurină și o inhibă. Astfel este inhibată calea de transducție calciu- dependentă a semnalului limfocitelor T, prevenind transcripția unui set distinct de gene care codifică citokinele.

Tacrolimus este un medicament imunosupresor de potență ridicată, a cărui acțiune a fost demonstrată experimental atât *in vitro* cât și *in vivo*.

În particular, tacrolimus inhibă formarea limfocitelor citotoxice, care sunt, în principal, responsabile de rejețul grefei. Tacrolimus inhibă activarea limfocitelor T și proliferarea limfocitelor B dependente de limfocitele T helper, precum și formarea limfocitelor (precum interleukinele 2, 3 și γ -interferon) și expresia receptorului pentru interleukina 2.

Rezultate din studiile clinice în care s-a administrat o dată pe zi tacrolimus sub formă de Advagraf Transplant hepatic

Eficacitatea și siguranța utilizării Advagraf și Prograf au fost comparate la 471 de pacienți la care s-a efectuat transplant hepatic, tratați *de novo* cu aceste medicamente, ambele în asociere cu corticosteroizi. Rata de apariție a episoadelor de rejet acut confirmat bioptic în primele 24 de săptămâni de tratament post-transplant a fost de 32,6% în grupul de pacienți tratați cu Advagraf (N= 237), și de 29,3% în grupul pacienților tratați cu Prograf (N=234). Diferența de tratament (Advagraf– Prograf) a fost de 3,3% (interval de încredere 95% [-5,7%, 12,3%]). Rata de supraviețuire a pacienților la 12 luni post-transplant a fost de 89,2% pentru Advagraf și de 90,8% pentru Prograf; în grupul pacienților tratați cu Advagraf s-au înregistrat 25 de pacienți decedați (14 femei, 11 bărbați) și în grupul pacienților tratați cu Prograf s-au înregistrat 24 de pacienți decedați (5 femei, 19 bărbați). Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 85,3% în cazul pacienților tratați cu Advagraf și de 85,6% în cazul celor tratați cu Prograf.

Transplant renal

Eficacitatea și siguranța utilizării Advagraf și Prograf au fost comparate la 667 de pacienți la care s-a efectuat transplant renal, tratați *de novo* cu aceste medicamente, ambele în asociere cu micofenolat de mofetil (MMF) și corticosteroizi. Rata de apariție a episoadelor de rejet acut confirmat bioptic în primele 24 de săptămâni de tratament post-transplant a fost de 18,6% în grupul de pacienți tratați cu Advagraf (N= 331) și de 14,9% în grupul pacienților tratați cu Prograf (N=336). Diferența de tratament (Advagraf – Prograf) a fost de 3,8% (interval de încredere 95% [-2,1%, 9,6%]). Rata de supraviețuire a pacienților la 12 luni post-transplant a fost de 96,9% pentru Advagraf și de 97,5% pentru Prograf; în grupul pacienților tratați cu Advagraf s-au înregistrat 10 pacienți decedați (3 femei, 7 bărbați) și în grupul pacienților tratați cu Prograf s-au înregistrat 8 pacienți decedați (3 femei, 5 bărbați). Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 91,5% în cazul pacienților tratați cu Advagraf și de 92,8% în cazul celor tratați cu Prograf.

Eficacitatea și siguranța utilizării Prograf, ciclosporinei și Advagraf au fost comparate la 638 de pacienți la care s-a efectuat transplant renal, tratați *de novo* cu aceste medicamente, toate fiind administrate în asociere cu inducție de anticorpi de tipul basiliximab, MMF și corticosteroizi. Incidența de apariție a eșecurilor terapeutice la 12 luni post-transplant (definite prin deces, pierderea grefei, rejet acut al grefei confirmat bioptic sau lipsa evaluării prin neprezentarea pacientului) a fost de 14,0% în grupul de pacienți tratați cu Advagraf (N=214), 15,1% în grupul pacienților tratați cu Prograf (N=212) și de 17,0% în grupul pacienților tratați cu ciclosporină (N=212). Diferența de tratament (Advagraf – ciclosporină) a fost de -3,0% (interval de încredere 95,2% [-9,9%, 4,0%]) pentru Advagraf comparativ cu ciclosporină și de -1,9% (Prograf - ciclosporină)(interval de încredere 95,2% [-8,9%, 5,2%]) pentru Prograf comparativ cu ciclosporină. Rata de supraviețuire a pacienților la 12 luni post-transplant a fost de 98,6% pentru Advagraf, de 95,7% pentru Prograf și de 97,6% pentru ciclosporină; în grupul pacienților tratați cu Advagraf s-au înregistrat 3 pacienți decedați (toți bărbați), în grupul pacienților tratați cu Prograf s-au înregistrat 10 pacienți decedați (3 femei, 7 bărbați) și în grupul pacienților tratați cu ciclosporină s-au înregistrat 6 pacienți decedați (3 femei, 3 bărbați). Rata de supraviețuire a grefei la 12 luni post-transplant a fost de 96,7% în cazul pacienților tratați cu Advagraf, de 92,9% în cazul celor tratați cu Prograf și de 95,7% în cazul pacienților tratați cu ciclosporină.

Eficacitatea și siguranța clinică a Prograf capsule administrat de două ori pe zi în transplante primare de organ

Într-un studiu prospectiv publicat a fost analizat Prograf cu administrare orală ca imunosupresor primar, la aproximativ 175 pacienți cu transplant pulmonar, 475 bolnavi cu transplant pancreatic și 630 pacienți cu transplant intestinal. Profilul global de siguranță al Prograf administrat pe cale orală, în aceste studii, pare să fie similar cu cel raportat în studiile mari, în care Prograf a fost folosit ca tratament primar la pacienți cu transplant hepatic, renal sau cardiac. Rezultatele celor mai importante studii sunt sintetizate mai jos.

Transplant pulmonar

Analiza interimară a unui recent studiu multicentric în care s-a administrat Prograf pe cale orală a cuprins 110 pacienți care au fost repartizați randomizat 1:1, fie în grupul de pacienți tratați cu tacrolimus, fie în cel cu ciclosporină. Tacrolimus a fost administrat inițial intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,01-0,03 mg/kg și zi, sau oral, în doză de 0,05-0,3 mg/kg și zi. În primul an post-transplant s-a obținut o incidență mai mică a episoadelor de rejet acut în lotul pacienților tratați cu tacrolimus comparativ cu ciclosporină (11,5% față de 22,6%) și o incidență mai scăzută a rejetului cronic, a sindromului de bronșiolită obliterantă (2,86% față de 8,57%). Rata de supraviețuire a pacienților la un an post-transplant a fost de 80,8% în grupul tratat cu tacrolimus și de 83% în cel tratat cu ciclosporină.

Un alt studiu randomizat a cuprins 66 de pacienți tratați cu tacrolimus față de 67 de pacienți tratați cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,025 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,15 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 10 până la 20 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 83%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 71%, în cel cu ciclosporină, iar rata de supraviețuire la doi ani a fost de 76% și, respectiv, de 66%. Episoadele de rejet acut la 100 de pacienți-zile au fost numeric mai puține în grupul tratat cu tacrolimus (0,85 episoade) decât în cel tratat cu ciclosporină (1,09 episoade). Bronșiolita obliterantă a apărut la 21,7% dintre pacienții din grupul tratat cu tacrolimus, comparativ cu 38,0% dintre cei din grupul tratat cu ciclosporină ($p = 0,025$). Un număr semnificativ mai mare de subiecți tratați cu ciclosporină ($n = 13$) a necesitat înlocuirea acesteia cu tacrolimus, decât numărul celor tratați cu tacrolimus, care au necesitat trecerea la tratament cu ciclosporină ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

Într-un alt studiu, desfășurat în două centre, 26 de pacienți au fost repartizați randomizat în grupul tratat cu tacrolimus față de 24 de pacienți în grupul tratat cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,05 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,1-0,3 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus între 12 și 15 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 73,1%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 79,2%, în cel cu ciclosporină. Perioada fără episoade de rejet acut a fost mai lungă în lotul tratat cu tacrolimus la 6 luni (57,7% față de 45,8%) și la un an post-transplant (50% față de 33,3%).

Cele trei studii au relevat rate similare de supraviețuire. Incidența episoadelor de rejet acut a fost numeric mai scăzută la pacienții tratați cu tacrolimus, în toate cele trei studii, iar într-unul dintre experimente a fost raportată o incidență semnificativ mai scăzută a sindromului de bronșiolită obliterantă la pacienții tratați cu tacrolimus.

Transplantul pancreatic

Un studiu multicentric cu Prograf administrat pe cale orală a inclus 205 pacienți la care s-a efectuat simultan transplant renal și pancreatic și care au fost randomizați în două grupuri, unul tratat cu tacrolimus ($n=103$) și celălalt cu ciclosporină ($n=102$). Doza inițială orală de tacrolimus *per* protocol a fost de 0,2 mg/kg și zi, cu ajustarea ulterioară a dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 8 până la 15 ng/ml, până în ziua 5, și de 5 până la 10 ng/ml după luna 6 post-transplant. Supraviețuirea grefei pancreatice la un an a fost semnificativ mai mare în cazul tacrolimus: 91,3% față de 74,5% cu ciclosporină ($p < 0,0005$), în timp ce supraviețuirea grefei renale a fost similară în cele două grupuri. În total, 34 de pacienți au necesitat schimbarea tratamentului cu tacrolimus în loc de ciclosporină, în timp ce doar șase bolnavi tratați cu tacrolimus au necesitat terapii alternative.

Transplantul intestinal

Au fost publicate rezultatele unui singur studiu clinic, monocentric, care a urmărit eficacitatea Prograf pe cale orală ca tratament primar post-transplant intestinal. Ele au arătat că rata de supraviețuire a celor 155 de pacienți (65 numai cu transplant intestinal, 75 hepatic și intestinal și 25 multivisceral) tratați cu tacrolimus și prednison a fost de 75% la un an, 54% la cinci ani și de 42% la 10 ani. În primii ani, doza inițială de tacrolimus oral a fost 0,3 mg/kg și zi. Rezultatele au fost îmbunătățite permanent, pe măsura creșterii experienței în decursul celor 11 ani. Astfel, se consideră că la ameliorarea rezultatelor de-a lungul timpului au contribuit diverse inovații, precum tehnicile de detectare precoce a infecției cu Epstein-Barr (VEB) sau VCM, augmentarea măduvei osoase, utilizarea ca adjuvant a antagonistului de interleukină-2 daclizumab, doze inițial mai scăzute de tacrolimus cu valori țintă ale concentrației minime de tacrolimus de 10 până la 15 ng/ml și, mult mai

recent, iradierea grefei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

S-a demonstrat că, la om, tacrolimus poate fi absorbit la nivelul tractului gastrointestinal. Disponibilul de tacrolimus este în general rapid absorbit. Advagraf este o formă farmaceutică cu eliberare prelungită a tacrolimus, cu un profil de absorbție orală extins, cu un timp mediu de atingere a concentrației sanguine maxime (C_{max}) de aproximativ 2 ore (t_{max}).

Absorbția este variabilă și biodisponibilitatea orală a tacrolimusului (investigată cu forma farmaceutică Prograf) este în intervalul 20% - 25% (cu variații individuale la adulți între 6%-43%). Biodisponibilitatea orală a Advagraf a fost redusă când acesta a fost administrat după mese. Rata și gradul de absorbție al Advagraf au fost reduse când acesta a fost administrat cu alimente.

Fluxul biliar nu influențează absorbția tacrolimus și, de aceea, tratamentul cu Advagraf se poate iniția pe cale orală.

Există o strânsă corelație între ASC și valorile concentrației sanguine minime la starea de echilibru ale Advagraf. De aceea, monitorizarea acestor concentrații sanguine minime estimează fidel expunerea sistemică.

Distribuție

La om, distribuția tacrolimusului după perfuzie intravenoasă poate fi descrisă drept bifazică. În circulația sistemică, tacrolimusul se leagă strâns de eritrocite, într-un raport de distribuție de aproximativ 20:1 între sângele total/concentrația plasmatică. În plasmă, tacrolimus este legat de proteine plasmatică (> 98,8%), în special de albumina serică și de α -1-acid glicoproteina. Tacrolimus se distribuie pe scară largă în organism. Volumul de distribuție la starea de echilibru în funcție de concentrația plasmatică este de aproximativ 1300 l (la subiecți sănătoși). Datele corespunzătoare pe baza sângelui total au indicat o valoare medie de 47,6l.

Metabolizare

Tacrolimus este extensiv metabolizat hepatic, în special de izoenzima 3A4 a citocromului P450. Tacrolimus este de asemenea metabolizat considerabil la nivelul peretelui intestinal. Au fost identificați câțiva metaboliți. *In vitro* s-a demonstrat că doar unul dintre ei are o activitate imunosupresoare similară cu a tacrolimusului. Ceilalți metaboliți au o activitate imunosupresoare minimă sau absentă. În circulația sistemică, doar unul dintre metaboliții inactivi este prezent în concentrații scăzute. Prin urmare, metaboliții nu influențează activitatea farmacologică a tacrolimusului.

Eliminare

Tacrolimus este o substanță cu un clearance mic. La subiecții sănătoși, clearance-ul total mediu al organismului, estimat în funcție de concentrația în sângele total, a fost de 2,25 l/oră. La adulții cu transplant hepatic, renal sau cardiac s-au înregistrat valori de 4,1 l/oră, respectiv de 6,7 l/oră și 3,9 l/oră. Valoarea mai mare a clearance-ului observată post-transplant poate fi explicată de anumiți factori, precum valorile scăzute ale hematocritului și proteinemiei, care determină creșterea fracțiunii libere a tacrolimus sau accelerarea metabolică indusă de corticosteroizi. Timpul de înjumătățire al tacrolimusului este lung și variabil. La subiecții sănătoși, durata medie a timpului de înjumătățire în sângele total este de aproximativ 43 ore.

După administrarea intravenoasă sau orală a tacrolimusului marcat cu ^{14}C , cea mai mare parte a radiotrasorului a fost eliminată prin fecale. Aproximativ 2% a fost eliminată prin urină. Mai puțin de 1% din tacrolimusul nemodificat a fost decelat în urină și fecale, indicând faptul că tacrolimus este metabolizat aproape complet înainte de eliminare: calea biliară este principala cale de eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rinichii și pancreasul reprezintă principalele organe afectate în studiile de toxicitate efectuate la șobolani și la babuini. La șobolani, tacrolimus a determinat efecte toxice la nivelul sistemului nervos și ochilor. După administrarea intravenoasă de tacrolimus la iepuri au fost constatate efecte cardiotoxice reversibile.

Atunci când tacrolimus a fost administrat intravenos în perfuzie rapidă/bolus în doză de 0,1 până la 1,0 mg/kg, la unele specii animale a fost observată prelungirea intervalului QTc. Concentrația plasmatică maximă obținută prin administrarea acestor doze a fost mai mică de 150 mg/ml, valoare care este de peste 6 ori mai mare decât concentrația maximă plasmatică obținută în cazul administrării de Advagraf în cazurile clinice de transplant.

La șobolani și iepuri s-a observat toxicitate embriofetală, care a fost limitată la cazurile la care s-a înregistrat toxicitate semnificativă maternă. La șobolani, funcția reproductivă a femelelor, inclusiv nașterea, a fost afectată la doze toxice, și puii au prezentat reducere a greutatei la naștere, a viabilității și a creșterii.

La șobolani s-a observat un efect negativ al tacrolimus asupra fertilității masculilor, constând în reducerea numărului și motilității spermatozoizilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Hipromeloză

Etilceluloză

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu.

Învelișul capsulei:

Dioxid de titan (E 171) Oxid

galben de fer (E172) Oxid

roșu de fer (E172) Laurilsulfat

de sodiu Gelatină.

Cerneala de inscripționare (Opacode S-1-15083):

Shellac

Lecitină (soia)

Simeticonă

Oxid roșu de fer (E172)

Hidroxiopropilceluloză.

6.2 Incompatibilități

Tacrolimus nu este compatibil cu PVC (policlorură de vinil). Tuburile, seringile și alte echipamente utilizate pentru prepararea unei suspensii din conținutul Advagraf capsule trebuie să nu conțină PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea ambalajului din aluminiu: 1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din aluminiu PVC/PVDC sau blister perforat cu doză unică ambalat într-un ambalaj din aluminiu cu desicant, conținând 10 capsule per blister.

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30×1, 50×1 și 100×1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50, 60 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30×1, 50×1, 60×1 și 100×1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30×1, 50×1 și 100×1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30×1, 50×1 și 100×1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 Leiden Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

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 cu eliberare prelungită

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 cu eliberare prelungită

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 cu eliberare prelungită

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 aprilie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 aprilie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

02/2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, lactoză și urme de lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Advagraf 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

AMBALAJ DIN ALUMINIU Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită (Ambalaj din aluminiu 30, 50, 100)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 capsule cu eliberare prelungită
30x1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50x1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100x1 capsule cu eliberare prelungită

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, lactoză și urme de lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită
60 capsule cu eliberare prelungită
60×1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Utilizați toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Advagraf 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

AMBALAJ DIN ALUMINIU Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită (Ambalaj din aluminiu 30, 50, 60, 100)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită 50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită 60 capsule cu eliberare prelungită
60×1 capsule cu eliberare prelungită 100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține: tacrolimus (sub formă de monohidrat) 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, lactoză și urme de lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Advagraf 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

AMBALAJ DIN ALUMINIU Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită (Ambalaj din aluminiu 30, 50, 100)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține tacrolimus (sub formă de monohidrat) 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, lactoză și urme de lecitină din soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

O dată pe zi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Advagraf 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

AMBALAJ DIN ALUMINIU Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită (Ambalaj din aluminiu 30, 50, 100)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza toate capsulele în termen de un an de la deschiderea pungii din aluminiu și înainte de termenul de expirare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 capsule cu eliberare prelungită
30×1 capsule cu eliberare prelungită
50 capsule cu eliberare prelungită
50×1 capsule cu eliberare prelungită
100 capsule cu eliberare prelungită
100×1 capsule cu eliberare prelungită

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Tacrolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Advagraf și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Advagraf
3. Cum să utilizați Advagraf
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Advagraf
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Advagraf și pentru ce se utilizează

Advagraf conține substanța activă tacrolimus. Este un imunosupresor. După un transplant de organ (ficat, rinichi), sistemul dumneavoastră imunitar va încerca să respingă noul organ. Advagraf este utilizat în scopul de a controla răspunsul imun, permițând organismului dumneavoastră să accepte organul transplantat.

Advagraf mai poate fi recomandat în caz de rejet al organului transplantat, ficat, rinichi, cord sau alt organ, când tratamentul anterior nu a putut controla răspunsul imun după transplant.

Advagraf este utilizat la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Advagraf

Nu utilizați Advagraf

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la tacrolimus sau la oricare dintre componentele Advagraf (vezi pct. 6).
- dacă sunteți alergic la sirolimus sau la oricare antibiotic macrolidic (de exemplu eritromicina, claritromicina, josamicina).

Atenționări și precauții

Ambele medicamente Prograf și Advagraf conțin substanța activă tacrolimus. Totuși Advagraf se administrează o dată pe zi, iar Prograf se administrează de două ori pe zi. Aceasta se datorează faptului că Advagraf capsule permite o eliberare prelungită (eliberare mai lentă pe o perioadă mai lungă) a tacrolimusului. Advagraf și Prograf nu se substituie reciproc.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră:

- dacă luați orice medicament menționat mai jos la paragraful „Advagraf împreună cu alte medicamente”
- dacă aveți sau ați avut probleme hepatice
- dacă aveți diaree de cel puțin o zi
- dacă simțiți o durere puternică la nivel abdominal, însoțită sau nu de alte simptome, cum sunt frisoane, febră, greață și vărsături
- dacă aveți o modificare a activității electrice a inimii, denumită „interval QT prelungit”

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului aveți:

probleme cu vederea cum sunt vedere încețoșată, modificări în vederea culorilor, dificultăți de a vedea în detaliu sau dacă devine restricționat câmpul dumneavoastră vizual.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să considere necesară modificarea dozei de Advagraf.

Trebuie să mențineți legătura permanent cu medicul dumneavoastră. Din când în când, pe parcursul tratamentului cu Advagraf este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să efectuați anumite analize de sânge, urină, de evaluare a funcției cardiace, examen oftalmologic pentru stabilirea dozei corecte de Advagraf.

Trebuie să vă limitați expunerea la razele soarelui și lumina UV (ultravioletă) în timpul administrării de Advagraf, deoarece tratamentul cu imunosupresoare poate crește riscul de apariție a unor cancere de piele. Se recomandă purtarea de obiecte de îmbrăcăminte cu rol de protecție, precum și utilizarea de creme cu factor mare de fotoprotecție.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea de Advagraf copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Advagraf împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau pe bază de plante.

Advagraf nu trebuie utilizat în asociere cu ciclosporină (un alt medicament administrat pentru prevenirea rejektului de transplant de organe).

Concentrațiile Advagraf din sânge pot fi modificate de celelalte medicamente pe care le luați iar concentrațiile din sânge ale acelor medicamente pot fi influențate de Advagraf, fiind necesară întreruperea administrării, creșterea sau scăderea dozei de Advagraf. Vă rugăm să comunicați medicului în mod special dacă luați sau ați luat recent medicamente cum sunt:

- medicamente antifungice și antibiotice, în special cele cunoscute sub denumirea de macrolide, utilizate în tratamentul infecțiilor, de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol și isavuconazol, eritromicină, claritromicină, josamicină și rifampicină
- inhibitori de protează (de exemplu ritonavir, nelfinavir, saquinavir), medicamentul potențator cobicistat și comprimatele în combinație, utilizate în tratamentul infecției cu HIV
- inhibitori de protează (de exemplu telaprevir, boceprevir, și asocierea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir) utilizați în tratamentul hepatitei cu virus C
- nilotinib și imatinib (utilizați în tratamentul anumitor tipuri de cancer)
- acid micofenolic, utilizat pentru a suprima sistemul imunitar pentru a preveni respingerea transplantului
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerului gastric și a bolii de reflux acid (de exemplu omeprazol, lansoprazol sau cimetidină)
- antiemetice, utilizate pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor (de exemplu metoclopramidă)
- cisapridă sau antiacidul pe bază de hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, utilizate pentru tratamentul senzației de arsură în capul pieptului
- contraceptive orale sau alte tratamente hormonale cu etinilestradiol, tratamente hormonale

- cu danazol
- medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor cardiace (de exemplu nifedipină, nicardipină, diltiazem și verapamil)
- medicamente anti-aritmice (amiodaronă) utilizate pentru controlul aritmiei (bătăi neregulate ale inimii)
- medicamente cunoscute sub denumirea de „statine”, utilizate în tratamentul valorilor crescute ale colesterolului și trigliceridelor
- fenitoina sau fenobarbitalul, folosite pentru tratamentul epilepsiei
- corticosteroidii prednisolon și metilprednisolon, aparținând clasei corticosteroidi utilizați pentru tratamentul inflamațiilor sau pentru supresia sistemului imunitar al organismului (de exemplu în rejetul de organ transplantat).
- nefazodona, utilizată pentru tratamentul depresiei
- preparate din plante conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau extracte din *Schisandra sphenanthera*.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau dacă este nevoie să utilizați ibuprofen (administrat pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii), amfotericină B (utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene) sau antivirale (utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, de exemplu aciclovir). Acestea pot agrava problemele renale sau nervoase dacă sunt administrate simultan cu Advagraf.

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Advagraf luați suplimente de potasiu sau anumite diuretice care economisesc potasiul folosite pentru tratamentul insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor renale (de exemplu amilorid, triamteren, sau spironolactonă), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, de exemplu, ibuprofen) folosite pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii, anticoagulante (care fluidifică sângele) sau antidiabetice orale.

Dacă este necesară efectuarea unor vaccinuri, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră înainte de administrarea acestora.

Advagraf împreună cu alimente și băuturi

Trebuie evitat consumul de grapefruit (inclusiv sub formă de suc) în timpul tratamentului cu Advagraf, deoarece acesta poate modifica concentrațiile medicamentului în sânge.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua Advagraf.

Advagraf se excretă în laptele matern. De aceea nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Advagraf.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau mașini dacă vă simțiți amețit sau somnolent sau dacă aveți tulburări de vedere după administrarea Advagraf. Aceste efecte sunt mult mai frecvente în cazul consumului de băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu Advagraf.

Advagraf conține lactoză și lecitină (din soia)

Advagraf conține lactoză (glucide din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Cerneala de inscripționare a capsulelor de Advagraf conține lecitină din soia. Dacă sunteți alergic la alune sau la soia, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Advagraf

Utilizați întotdeauna Advagraf exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Acest medicament trebuie prescris pentru dumneavoastră numai de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu transplant.

Asigurați-vă ca primiți același medicament pe bază de tacrolimus de fiecare dată când vă ridicați medicamentul prescris pe rețetă, cu excepția cazurilor în care medicul specialist în transplant a acceptat modificarea formei comerciale de tacrolimus recomandate. Acest medicament trebuie administrat o dată pe zi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului imediat ce constatați că aspectul medicamentului nu este același cu cel cu care sunteți obișnuit sau dacă recomandările de administrare a dozelor s-au modificat, pentru a vă asigura că ați primit medicația corectă.

Doza inițială pentru prevenirea rejecției organului transplantat va fi determinată de medic în funcție de greutatea corporală. Doza inițială imediat după transplant variază în general în intervalul 0,10 mg – 0,30 mg pe kg greutate corporală și zi în funcție de organul transplantat. Atunci când se tratează rejecția pot fi utilizate aceleași doze.

Doza depinde de starea generală și de celelalte medicamente imunosupresoare administrate simultan. După începerea tratamentului cu Advagraf se vor face frecvent recoltări de sânge pentru analize necesare pentru stabilirea dozei corecte de către medicul dumneavoastră. După aceea, va fi necesară efectuarea periodică a analizelor de sânge pentru stabilirea dozei corecte și pentru ajustarea acestora din când în când. Medicul va reduce, de obicei, doza de Advagraf după stabilizarea stării clinice.

Medicul vă va explica exact câte capsule să luați.

Advagraf trebuie administrat zilnic atât timp cât aveți nevoie de imunosupresie pentru prevenirea rejecției acute al organului transplantat. Trebuie să păstrați un contact permanent cu medicul dumneavoastră.

Advagraf se administrează o dată pe zi dimineața. Luați Advagraf pe stomacul gol sau la 2-3 ore după masă. Apoi așteptați cel puțin 1 oră până la următoarea masă. Luați capsulele imediat după scoaterea lor din blister. Capsulele trebuie înghițite întregi cu un pahar de apă. Nu înghițiți desiccantul conținut în pungă de aluminiu.

Dacă luați mai mult Advagraf decât trebuie

Dacă ați luat accidental o cantitate prea mare de Advagraf contactați imediat medicul dumneavoastră sau cea mai apropiată unitate de primiri urgențe.

Dacă uitați să luați Advagraf

Dacă ați uitat să luați capsulele de Advagraf dimineața, luați-le cât se poate de repede în aceeași zi. Nu luați o doză dublă a doua zi dimineață.

Dacă încetați să luați Advagraf

Oprirea tratamentului cu Advagraf poate crește riscul rejecției organului transplantat. Nu opriți tratamentul decât dacă așa v-a recomandat medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Advagraf poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Advagraf reduce mecanismele proprii de apărare ale organismului (sistemul imunitar) care nu va mai lupta la fel de bine împotriva infecțiilor. De aceea puteți fi mai predispus la infecții pe durata tratamentului cu Advagraf.

Pot apărea reacții adverse severe, inclusiv reacții alergice și anafilactice. Au fost raportate tumori benigne și maligne după tratamentul cu Advagraf.

Au fost raportate cazuri de aplazie eritocitară pură (scăderea foarte severă a numărului globulelor roșii din sânge), agranulocitoză (scăderea foarte severă a numărului globulelor albe din sânge) și anemie hemolitică (scăderea numărului globulelor roșii din sânge din cauza distrugerii anormale).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Creșterea concentrației de glucoză din sânge, diabet zaharat, creșterea concentrației de potasiu din sânge
- Dificultăți de adormire
- Tremurături, dureri de cap
- Creșterea tensiunii arteriale
- Teste funcționale hepatice anormale
- Diaree, greață
- Probleme cu rinichii

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Scăderea numărului celulelor din sânge (trombocite, globule roșii sau globule albe), creșterea numărului de globule albe, modificări ale numărului de globule roșii (observate în analizele de sânge)
- Scăderea concentrației de magneziu, fosfat, potasiu, calciu sau sodiu din sânge, încărcare lichidiană, creșterea concentrației de acid uric sau de lipide în sânge, scăderea poftei de mâncare, creșterea acidității sanguine, alte modificări ale sărurilor sanguine (observate în analizele de sânge)
- Simptome de anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, tulburări de dispoziție, coșmaruri, halucinații și tulburări mentale
- Convulsii, tulburări ale stării de conștiență, furnicături și amorțeli (uneori dureroase) la nivelul mâinilor și picioarelor, amețeli, afectarea capacității de a scrie, tulburări ale sistemului nervos
- Vedere încețoșată, creșterea sensibilității la lumină, afecțiuni oculare
- Țuțuri în urechi
- Reducere a fluxului sanguin în vasele inimii, bătăi mai rapide ale inimii
- Sângerare, astupare parțială sau completă a vaselor de sânge, reducere a tensiunii arteriale
- Scurtare a respirației, tulburări ale țesuturilor respiratorii din plămâni, acumulare de lichid în jurul plămânilor, inflamarea faringelui, tuse, simptome asemănătoare gripei
- Probleme la nivelul stomacului cum ar fi inflamare sau ulcere care determină dureri abdominale sau diaree, sângerare la nivelul stomacului, inflamare sau ulcere în gură, acumulare de lichid în burtă, vărsături, dureri abdominale, indigestie, constipație, vânturi, balonare, scaune moi, probleme stomacale
- Afecțiuni la nivelul canalului biliar, îngălbenire a pielii determinată de probleme ale ficatului, leziuni la nivelul țesutului hepatic și inflamație a ficatului
- Mâncărime, erupții pe piele, căderea părului, acnee, transpirație abundentă
- Dureri articulare, dureri ale membrelor, dureri de spate și picioare, spasme musculare
- Diminuarea funcției rinichilor, reducerea producerii de urină, urinare dificilă sau dureroasă
- Slăbiciune generală, febră, acumulare de lichide în organism, dureri și disconfort, creșterea concentrației enzimei fosfatază alcalină în sânge, creștere în greutate, perturbarea percepției temperaturii
- Funcționare insuficientă a organului transplantat

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- Modificări ale coagulării sângelui, scăderea numărului tuturor tipurilor de celule

- sanguine (observate la analizele de sânge)
- Deshidratare, imposibilitatea de a urina
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge: scăderea concentrației proteinelor sau a glucozei în sânge, creșterea concentrației fosfatului în sânge, creșterea concentrației de lactat dehidrogenază în sânge
- Comă, sângerări cerebrale, accident vascular cerebral, paralizie, tulburări cerebrale, tulburări ale vorbirii și limbajului, probleme de memorie
- Opacizarea cristalinului, afectarea auzului
- Bătăi neregulate ale inimii, oprire a bătăilor inimii, scădere a performanței inimii, afectarea mușchiului inimii, mărire a mușchiului inimii, bătăi mai puternice ale inimii, modificări pe ECG, frecvență a bătăilor inimii și puls anormal
- Apariție de cheaguri de sânge în venele membrelor, șoc
- Respirație dificilă, afecțiuni de tract respirator, astm bronșic
- Ocluzie intestinală, creșterea concentrației amilazelor în sânge, refluxul conținutului gastric în gât, evacuare întârziată a stomacului
- Inflamația pielii, senzație de arsură la expunerea la lumina soarelui
- Afectare articulară
- Menstruație dureroasă și sângerare menstruală anormală
- Insuficiență multiplă de organ, simptome asemănătoare gripei, creșterea sensibilității la căldură și la frig, senzație de apăsare în piept, nervozitate sau sentiment de anormalitate, scădere în greutate

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- Mici sângerări la nivelul pielii din cauza prezenței cheagurilor de sânge
- Creștere a rigidității musculare
- Orbire, surditate
- Acumulare de lichid în jurul inimii
- Blocare bruscă a respirației
- Formare de chisturi în pancreas
- Probleme ale circulației sângelui la nivelul ficatului
- Afectare gravă cu apariția de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și zonei genitale; creștere a pilozității
- Sete, leșin, senzație de apăsare în piept, scăderea mobilității, ulcer

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):

- Slăbiciune musculară
- Ecocardiografie anormală
- Insuficiență hepatică
- Durere la urinare și prezența de sânge în urină
- Creștere a țesutului gras

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Anormalitate a nervului optic (neuropatie optică)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Advagraf

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Advagraf după data de expirare înscrisă pe ambalaj după “EXP”. Data de expirare se

referă la ultima zi a lunii respective. Utilizați toate capsulele cu eliberare prelungită în termen de 1 an de la deschiderea pungii din aluminiu.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Advagraf

- Substanța activă este tacrolimus.
Fiecare capsulă de Advagraf 0,5 mg conține tacrolimus 0,5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Advagraf 1 mg conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Advagraf 3 mg conține tacrolimus 3 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Advagraf 5 mg conține tacrolimus 5 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: Hipromeloză, etilceluloză, lactoză, stearat de magneziu
Învelișul capsulei: Dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), laurilsulfat de sodiu, gelatină
Cerneala de inscripționare: Shellac, lecitină (din soia), simeticonă, oxid roșu de fer (E172), hidroxipropil celuloză.

Cum arată Advagraf și conținutul ambalajului

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită sunt capsule gelatinoase tari având inscripționat cu roșu „0,5 mg” la capătul galben deschis al capsulei și „★647” pe corpul portocaliu al capsulei și conțin o pulbere albă.

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită sunt furnizate în blistere sau blistere perforate cu doză unică, conținând câte 10 capsule, ambalate într-o folie protectoare, conținând și un plic cu desicant.

Sunt disponibile cutii cu 30, 50 sau 100 de capsule cu eliberare prelungită în blistere și cutii cu 30x1, 50x1 sau 100x1 de capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică.

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită sunt capsule gelatinoase tari având inscripționat cu roșu „1 mg” la capătul alb al capsulei și „★677” pe corpul portocaliu al capsulei și conțin o pulbere albă. Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită sunt furnizate în blistere sau blistere perforate cu doză unică, conținând câte 10 capsule, ambalate într-o folie protectoare, conținând și un plic cu desicant. Sunt disponibile cutii cu 30, 50, 60 sau 100 de capsule cu eliberare prelungită în blistere și cutii cu 30x1, 50x1, 60x1 sau 100x1 de capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică.

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită sunt capsule gelatinoase tari având inscripționat cu roșu „3 mg” la capătul portocaliu al capsulei și „★637” pe corpul portocaliu al capsulei și conțin o pulbere albă.

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită sunt furnizate în blistere sau blistere perforate cu doză unică, conținând câte 10 capsule, ambalate într-o folie protectoare, conținând și un plic cu desicant. Sunt disponibile cutii cu 30, 50 sau 100 de capsule cu eliberare prelungită în blistere și cutii cu 30x1, 50x1 sau 100x1 de capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică.

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită sunt capsule gelatinoase tari având inscripționat cu roșu „5 mg” la capătul roșu închis al capsulei și „★687” pe corpul portocaliu al capsulei și conțin o pulbere albă.

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită sunt furnizate în blistere sau blistere perforate cu doză unică, conținând câte 10 capsule, ambalate într-o folie protectoare, conținând și un plic cu desicant. Sunt disponibile cutii cu 30, 50 sau 100 de capsule cu eliberare prelungită în blistere și cutii cu 30x1, 50x1 sau 100x1 de capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținător al Autorizației de Punere pe Piață

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

Producător

Astellas Ireland Co.
Ltd. Killorglin, County
Kerry Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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. Busuttil 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 Farma Sp. Z.o.o.
Tel.:+48 225451 111

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
ΕλλάδαΤηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: + 371 67 619365

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: +386 (0) 14011 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în 02/2019.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare PRAC referitor la RPAS-urile pentru tacrolimus (formulări sistemice), concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Interacțiunea cu isavuconazol

Isavuconazol este un inhibitor moderat al CYP3A4/5 și utilizarea concomitentă cu substraturi cum este imunosupresorul tacrolimus poate crește expunerea sistemică la tacrolimus. Isavuconazolul este disponibil ca soluție injectabilă pentru aspergiloză invazivă și mucormicoza la pacienții pentru care amfotericina B este inadecvată. În urma examinării a două cazuri de literatură, a fost efectuat un studiu publicat farmacocinetic la adulți sănătoși și un studiu retrospectiv la pacienții cu transplant hepatic, având în vedere că beneficiarii de transplant pot fi deosebit de sensibili la infecții fungice din cauza imunosupresiei și, prin urmare, că utilizarea isavuconazolului în cazul în care amfotericina B nu este considerată adecvată la această populație nu este puțin probabilă, PRAC consideră că informațiile despre medicament pentru tacrolimus trebuie actualizate pentru a reflecta potențialul acestei interacțiuni.

Interacțiunea cu cobicistat

Cobicistat este un inhibitor selectiv al CYP3A4. A fost deschis semnalul interacțiunii medicamentoase dintre tacrolimus și cobicistat pe baza unui caz de literatură identificat, urmat de alte patru cazuri identificate în Eudravigilance, incluzând două cazuri din literatură. Cu toate că numărul cazurilor identificate în contextul expunerii la tacrolimus este scăzut, o interacțiune farmacocinetică prin CYP3A4 este plauzibilă din punct de vedere biologic și deja inclusă în RCP-urile medicamentelor care conțin cobicistat în sine. Dat fiind că tacrolimus are un indice terapeutic îngust asociat cu toxicitate în doze mari, informațiile despre medicament trebuie actualizate pentru a reflecta potențialul acestei interacțiuni.

Interacțiunea cu inhibitorii tirozin kinazei nilotinib și imatinib

Nilotinib este un inhibitor relativ puternic al CYP3A4 și poate fi necesară o ajustare adecvată a dozelor pentru substraturile CYP3A4 care au un index terapeutic îngust în timpul tratamentului cu nilotinib, inclusiv tacrolimus. Imatinib este un substrat al și poate inhiba CYP3A4 și se recomandă prudență în timpul utilizării concomitente cu substraturile CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust, cum este tacrolimus. După un caz identificat pentru interacțiunile dintre tacrolimus și nilotinib și două cazuri pentru imatinib, având în vedere plauzibilitatea biologică, indicele terapeutic îngust al tacrolimusului și setarea clinică specializată pentru utilizarea concomitentă a acestor medicamente, se recomandă actualizarea informațiilor despre medicament.

Interacțiunea cu ritonavir (prezent în combinații antivirale cu acțiune directă pentru hepatita C)

Ritonavir este prezent în combinație cu doze fixe cu ombitasvir și paritaprevir, care este administrat cu sau fără dasabuvir pentru tratamentul hepatitei C. În această combinație acesta acționează ca un potențator al PK, nu ca un agent antiviral. Informațiile despre medicament pentru tacrolimus avertizează cu privire la interacțiunea potențială cu ritonavir în contextul utilizării ca inhibitor al proteazei HIV. Pe baza studiului farmacocinetic, a unei analize retrospective și a unor recomandări substanțiale de ajustare a dozei în cadrul RCP-urilor cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, PRAC consideră că interacțiunea cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir trebuie inclusă în informațiile despre medicament.

Interacțiunea cu acidul micofenolic

În urma revizuirii unui studiu non-clinic, a unui studiu farmacocinetic și a mai multor alte studii, se consideră că, atunci când tacrolimus este prescris cu un produs cu acid micofenolic (MPA) cu o doză dată, expunerea la MPA este mai mare cu administrarea concomitentă de tacrolimus decât cu administrarea concomitentă de ciclosporină, deoarece ciclosporina întrerupe recircularea

enterohepatică a MPA în timp ce tacrolimusul nu o face. Se recomandă modificarea informațiilor despre medicament pentru a informa medicii despre trecerea de la ciclosporină la tacrolimus în prezența acidului micofenolic.

Neuropatia optică

În urma unei serii de cazuri identificate care descriu pacienții cu neuropatie optică bilaterală în asociere cu profilaxia cu tacrolimus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost rugați să furnizeze o analiză cumulativă a posibilei asocieri cu neuropatia optică. Dovezile disponibile susțin o asociere cauzală între tacrolimus și neuropatia optică și, prin urmare, actualizarea informațiilor despre medicament este justificată pe baza unor cazuri de dispariție a reacțiilor adverse la oprirea administrării medicamentului și a unei relații temporale plauzibile.

Microangiopatia trombotică

În urma cazului primit de Swissmedic, un caz de literatură publicat cu privire la un recipient de transplant renal, o analiză retrospectivă a 14 pacienți și o revizuire sistematică a literaturii, se consideră că există dovezi ale microangiopatiei trombotice mediată toxic induse de tacrolimus (TMA) cu activitate normală ADAMTS13. Prin urmare, informațiile despre medicament sunt actualizate pentru a informa medicii că tacrolimus poate determina TMA cu activitate normală ADAM-TS.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru variația condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tacrolimus (formulări sistemice) CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conțin tacrolimus (formulări sistemice) este neschimbat cu condiția efectuării modificărilor propuse la informațiile despre medicament.

CHMP recomandă ca termenii Autorizației de Punere pe Piață să fie modificați.