

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Modigraf 0,2 mg granulato per sospensione orale

Modigraf 1 mg granulato per sospensione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Modigraf 0,2 mg granulato per sospensione orale

Ciascuna bustina contiene 0,2 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna bustina contiene 94,7 mg di lattosio (come monoidrato).

Modigraf 1 mg granulato per sospensione orale

Ciascuna bustina contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna bustina contiene 473 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Granulato per sospensione orale.

Granuli bianchi.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti adulti e pediatrici riceventi trapianto allogenico di rene, di fegato o di cuore.

Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressori nei pazienti adulti e pediatrici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La prescrizione del medicinale, così come le modifiche della terapia immunosoppressiva in corso, devono essere effettuate soltanto da medici con esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e del paziente trapiantato. Modigraf è una formulazione granulare di tacrolimus, somministrata due volte al giorno. La terapia con Modigraf richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed attrezzato.

#### Posologia

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

Si raccomanda un accurato e frequente controllo dei livelli di valle di tacrolimus durante le prime 2 settimane dal trapianto, per assicurare un'adeguata esposizione al principio attivo nell'immediato

periodo post-trapianto. Dato che tacrolimus è una sostanza a bassa clearance, in seguito ad aggiustamenti verso il regime terapeutico di Modigraf, possono essere richiesti diversi giorni prima che venga raggiunto lo *steady state* (vedere di seguito “Monitoraggio terapeutico del farmaco” e paragrafo 5.2).

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

#### Profilassi del rigetto del trapianto di rene

##### *Adulti*

La terapia per via orale con Modigraf deve cominciare con una dose pari a 0,20 – 0,30 mg/kg/die somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Se la dose non può essere somministrata per via orale, a causa delle condizioni cliniche del paziente, deve essere iniziata una terapia per via endovenosa alla dose di 0,05 – 0,10 mg/kg/die (con Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) come infusione continua per 24 ore.

##### *Popolazione pediatrica*

Una dose orale iniziale di 0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). Se le condizioni cliniche del paziente impediscono la somministrazione per via orale, deve essere somministrata una dose iniziale per via endovenosa pari a 0,075 - 0,100 mg/kg/die (con Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) come infusione continua per 24 ore.

#### Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto in pazienti adulti e pediatrici

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

#### Profilassi del rigetto del trapianto di fegato

##### *Adulti*

La terapia per via orale con Modigraf deve cominciare con una dose pari a 0,10 – 0,20 mg/kg/die somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). La somministrazione deve cominciare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

Se la dose non può essere somministrata per via orale, a causa delle condizioni cliniche del paziente, deve essere iniziata una terapia per via endovenosa alla dose di 0,01 – 0,05 mg/kg/die (con Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) come infusione continua per 24 ore.

##### *Popolazione pediatrica*

Una dose orale iniziale di 0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). Se le condizioni cliniche del paziente impediscono la somministrazione per via orale, deve essere somministrata una dose iniziale per via endovenosa pari a 0,05 mg/kg/die (con Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) come infusione continua per 24 ore.

#### Aggiustamenti posologici durante il periodo post-trapianto in pazienti adulti e pediatrici

Le dosi di tacrolimus vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. È possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con tacrolimus. I

miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

### Profilassi del rigetto del trapianto di cuore

#### *Adulti*

Modigraf può essere utilizzato contemporaneamente all'induzione con anticorpi (permettendo un'introduzione ritardata della terapia con tacrolimus) o, in alternativa, in pazienti clinicamente stabili senza induzione con anticorpi.

In seguito all'induzione con anticorpi, la terapia orale con Modigraf deve essere iniziata alla dose di 0,075 mg/kg/die somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera). La somministrazione deve cominciare entro 5 giorni dal termine dell'intervento chirurgico, appena le condizioni cliniche del paziente sono stabilizzate. Se la dose non può essere somministrata per via orale, a causa delle condizioni cliniche del paziente, deve essere iniziata la terapia endovenosa con 0,01-0,02 mg/kg/die (con Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) come infusione continua per 24 ore. È stata pubblicata una strategia alternativa in cui tacrolimus era stato somministrato per via orale entro 12 ore dal trapianto. Questo approccio era stato riservato a pazienti senza disfunzione di organo (ad es. disfunzione renale). In questo caso, una dose iniziale di tacrolimus per via orale da 2 a 4 mg al giorno era stata utilizzata in combinazione con micofenolato mofetile e corticosteroidi o in combinazione con sirolimus e corticosteroidi.

#### *Popolazione pediatrica*

Tacrolimus è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpi nei trapianti di cuore pediatrici. Nei pazienti senza induzione con anticorpi, se la terapia con tacrolimus viene iniziata per via endovenosa, la dose raccomandata d'inizio è 0,03-0,05 mg/kg/die (con Prograf 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione) come infusione continua di 24 ore finalizzata al raggiungimento della concentrazione ematica complessiva di 15-25 nanogrammi/ml. I pazienti devono essere convertiti alla terapia orale appena clinicamente possibile. La prima dose di terapia orale deve essere di 0,30 mg/kg/die iniziando dalle 8 alle 12 ore dopo l'interruzione della terapia endovenosa.

In seguito ad induzione con anticorpi, se la terapia con Modigraf è iniziata per via orale, la dose d'inizio raccomandata è 0,10-0,30 mg/kg/die somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera).

### Aggiustamento della dose nel periodo post-trapianto in pazienti adulti e pediatrici

Le dosi di tacrolimus vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

### Passaggio tra le formulazioni di tacrolimus Modigraf e Prograf

In soggetti sani l'esposizione sistemica a tacrolimus (AUC) per Modigraf è stata approssimativamente il 18% più elevata di quella con Prograf capsule quando somministrato in dose singola. Non sono disponibili dati sulla sicurezza dell'uso di Modigraf granulato successivamente ad un temporaneo passaggio da Prograf o da Advagraf in pazienti critici.

Pazienti stabili dopo allotrapianto mantenuti con Modigraf granulato, che richiedano il passaggio a Prograf capsule, devono essere convertiti sulla base di una dose giornaliera totale pari a 1:1 mg:mg. Se non sono possibili dosi uguali, la dose totale giornaliera di Prograf deve essere arrotondata per eccesso alla quantità più vicina possibile, con la dose più alta somministrata al mattino e la dose più bassa alla sera.

Uguualmente, per il passaggio dei pazienti da Prograf capsule a Modigraf granulato, la dose totale giornaliera di Modigraf deve essere preferibilmente uguale alla dose totale giornaliera di Prograf. Se il passaggio sulla base di quantità uguali non è possibile, la dose totale giornaliera di Modigraf deve essere arrotondata per difetto alla dose totale giornaliera più vicina ottenibile con le bustine da 0,2 e 1 mg.

La dose totale giornaliera di Modigraf granulato deve essere somministrata in due dosi uguali. Se non è possibile somministrare due dosi uguali, allora la dose più elevata deve essere somministrata al mattino e la dose più bassa alla sera. Le bustine di Modigraf non devono essere utilizzate in parte.

Esempio: la dose totale giornaliera di Prograf capsule somministrata corrisponde a 1 mg al mattino e 0,5 mg alla sera.

Somministrare quindi una dose totale giornaliera di Modigraf pari a 1,4 mg, suddivisi in 0,8 mg al mattino e 0,6 mg alla sera.

I livelli di valle di tacrolimus devono essere misurati prima del passaggio e nella prima settimana dopo il passaggio. Devono essere fatti aggiustamenti della dose per assicurare che venga mantenuta una esposizione sistemica simile.

#### *Passaggio da ciclosporina a tacrolimus*

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

#### Trattamento del rigetto del trapianto allogenico

Per controllare episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di tacrolimus, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi mono/policlonali. Se vengono notati segni di tossicità come gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8), potrebbe rendersi necessaria la diminuzione della dose di Modigraf.

#### *Trattamento del rigetto dell'organo trapiantato dopo trapianto di rene e di fegato – pazienti adulti e pediatrici*

Per il passaggio da altri immunosoppressori a Modigraf due volte al giorno, la terapia deve cominciare con la dose iniziale per via orale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

#### *Trattamento del rigetto dell'organo trapiantato dopo trapianto di cuore – pazienti adulti e pediatrici*

In pazienti adulti trasferiti a Modigraf, una dose iniziale per via orale pari a 0,15 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera).

In pazienti pediatrici trasferiti a tacrolimus, una dose iniziale per via orale pari a 0,20-0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera).

#### *Trattamento del rigetto dell'organo trapiantato dopo altri allotrapianti*

Le raccomandazioni circa la dose da utilizzare nel trapianto di polmone, pancreas o intestino sono basate su limitati dati di studi clinici prospettici con la formulazione di Prograf. Prograf è stato utilizzato in pazienti sottoposti a trapianto di polmone a una dose iniziale per via orale pari a 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas a una dose iniziale per via orale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino a una dose iniziale per via orale pari a 0,3 mg/kg/die.

#### Monitoraggio terapeutico del farmaco

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

Quale aiuto per ottimizzare il dosaggio, sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo d'analisi impiegato. Nella pratica clinica attuale, i livelli ematici sono determinati con immunodosaggio su sangue intero. La relazione tra i livelli di valle di tacrolimus ( $C_{12}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-12}$ ) è simile tra le due formulazioni Modigraf granulato e Prograf capsule.

I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere rilevati dopo circa 12 ore dalla somministrazione di Modigraf granulato, appena prima della somministrazione successiva. Si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli di valle nelle prime due settimane post-trapianto, seguito da controlli periodici durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati almeno due volte alla settimana nel primo periodo successivo al trapianto e periodicamente durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere controllati attentamente quando vengono osservati segni clinici di tossicità o di rigetto acuto in seguito al passaggio da Modigraf granulato a Prograf capsule, ad aggiustamenti della dose, a cambiamenti nel regime immunosoppressivo, o a co-somministrazione di sostanze che possono alterare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero (vedere paragrafo 4.5). La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché tacrolimus è una sostanza a bassa clearance, dopo gli aggiustamenti al regime posologico di Modigraf possono essere necessari diversi giorni prima che sia raggiunto lo *steady state* prefissato (vedere paragrafo 5.2).

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

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### *Compromissione epatica*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Razza*

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

##### *Sesso*

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

##### *Pazienti anziani*

I dati attualmente disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nella popolazione anziana.

##### *Popolazione pediatrica*

In generale, i pazienti pediatrici richiedono dosi 1½-2 volte più elevate delle dosi per pazienti adulti per raggiungere livelli ematici simili.

#### Modo di somministrazione

La terapia con tacrolimus viene generalmente iniziata per via orale. Se necessario, l'assunzione di tacrolimus può essere iniziata somministrando il granulato di Modigraf sospeso in acqua, tramite intubazione naso-gastrica.

La dose giornaliera di Modigraf deve essere somministrata in due dosi separate (ad es. al mattino e alla sera).

Modigraf granulato deve essere somministrato generalmente a stomaco vuoto o almeno un'ora prima o dalle 2 alle 3 ore dopo il pasto, per ottenere il massimo assorbimento (vedere paragrafo 5.2).

La dose necessaria è calcolata in base al peso del paziente, utilizzando la quantità di bustine minore possibile. In una tazza devono essere versati 2 ml di acqua (a temperatura ambiente) per 1 mg di tacrolimus per ottenere una sospensione (fino ad un massimo di 50 ml, a seconda del peso corporeo). Non devono essere utilizzati materiali contenenti polivinilcloruro (PVC) (vedere paragrafo 6.2). Il granulato viene aggiunto all'acqua e mescolato. È sconsigliato l'uso di liquidi o utensili per svuotare le bustine. La sospensione può essere prelevata con una siringa o ingerita direttamente dal paziente. Successivamente la tazza viene risciacquata con la stessa quantità di acqua e questa sospensione viene ingerita dal paziente. La sospensione deve essere assunta immediatamente dopo la preparazione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Non sono disponibili dati sulla sicurezza dell'uso di Modigraf granulato successivamente ad un temporaneo passaggio da Prograf o da Advagraf in pazienti critici.

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

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

#### Sostanze con potenzialità di interazione

In considerazione della potenzialità di interazioni farmacologiche che determinano reazioni avverse gravi, compresi rigetto o tossicità, gli inibitori o gli induttori del CYP3A4 devono essere co-somministrati con tacrolimus solo previa consultazione con uno specialista in trapianti (vedere paragrafo 4.5).

#### *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante con inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni ematiche di tacrolimus, con conseguente possibilità di reazioni avverse gravi, tra cui nefrotossicità, neurotossicità e prolungamento dell'intervallo QT. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4 (quali ritonavir, cobicistat, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina, claritromicina o josamicina) con tacrolimus. Se l'uso è inevitabile, le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate frequentemente, a partire dai primi giorni di co-somministrazione, sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, per aggiustare la dose di tacrolimus se appropriato al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus. Devono essere

inoltre monitorati attentamente la funzionalità renale, l'ECG incluso l'intervallo QT e le condizioni cliniche del paziente.

L'aggiustamento della dose deve essere basato sulla singola situazione di ciascun paziente. Potrebbe rendersi necessaria una diminuzione immediata della dose all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Analogamente, l'interruzione di inibitori del CYP3A4 può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus, con conseguenti concentrazioni ematiche subterapeutiche di tacrolimus, e pertanto richiede un attento monitoraggio e la supervisione di uno specialista in trapianti.

#### *Induttori del CYP3A4*

L'uso concomitante con induttori del CYP3A4 può diminuire le concentrazioni ematiche di tacrolimus, aumentando potenzialmente il rischio di rigetto del trapianto. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 (quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina), con tacrolimus. Se l'uso è inevitabile, le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate frequentemente, a partire dai primi giorni di co-somministrazione, sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, per aggiustare la dose di tacrolimus se appropriato al fine di mantenere un'esposizione costante a tacrolimus. Deve essere inoltre monitorata attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato (vedere paragrafo 4.5).

Analogamente, l'interruzione di induttori del CYP3A4 può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus, con conseguenti concentrazioni ematiche sovraterapeutiche di tacrolimus, e pertanto richiede un attento monitoraggio e la supervisione di uno specialista in trapianti.

#### *Glicoproteina-P*

Si deve usare cautela quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci che inibiscono la glicoproteina-P, in quanto può verificarsi un aumento dei livelli di tacrolimus. I livelli di tacrolimus nel sangue intero e le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorati attentamente. Potrebbe rendersi necessario un aggiustamento della dose di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

#### *Preparazioni di origine vegetale*

Le preparazioni di origine vegetale contenenti l'iperico (erba di San Giovanni, *Hypericum perforatum*) o altre preparazioni di origine vegetale devono essere evitate durante la terapia con Modigraf a causa del rischio di interazioni che portano o alla diminuzione della concentrazione di tacrolimus nel sangue e della sua efficacia clinica, o all'aumento della concentrazione di tacrolimus nel sangue e al rischio di tossicità (vedere paragrafo 4.5).

#### *Altre interazioni*

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

Deve essere evitata l'assunzione di elevate quantità di potassio e di diuretici potassio-risparmiatori (vedere paragrafo 4.5).

Alcune associazioni di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti neurotossici possono incrementare il rischio di questi effetti (vedere paragrafo 4.5).

#### Vaccinazione

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

#### Nefrotossicità

Tacrolimus può causare compromissione della funzionalità renale nei pazienti post-trapianto. La compromissione renale acuta senza intervento attivo può evolvere in compromissione renale cronica. I pazienti con funzionalità renale compromessa devono essere monitorati attentamente perché può rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus. Il rischio di nefrotossicità può aumentare



quando tacrolimus è somministrato in concomitanza con farmaci associati a nefrotossicità (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, il livello ematico di valle di tacrolimus e la funzionalità renale devono essere monitorati attentamente e la riduzione della dose deve essere presa in considerazione in caso di nefrotossicità.

#### Disordini gastrointestinali

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

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

#### Patologie cardiache

In rari casi, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, e si sono manifestate in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volêmico ed edema. Analogamente i pazienti ad alto rischio, in particolar modo i bambini piccoli e i pazienti sottoposti a immunosoppressione importante, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente, dopo 3 mesi e poi dopo 9-12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di Modigraf oppure il passaggio al trattamento con un altro farmaco immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT e può causare torsioni di punta. Si raccomanda cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, inclusi pazienti con una storia familiare o personale di prolungamento del QT, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia e anomalie elettrolitiche. Deve anche essere usata cautela in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT o prolungamento del QT acquisito o pazienti sottoposti a trattamenti concomitanti noti per prolungare l'intervallo QT, indurre anomalie elettrolitiche o note per incrementare l'esposizione a tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

#### Disordini linfoproliferativi e tumori

Ci sono state segnalazioni di pazienti trattati con tacrolimus che hanno sviluppato disturbi linfoproliferativi associati all'Epstein-Barr Virus e altri tumori, compreso cancro della cute e sarcoma di Kaposi (vedere paragrafo 4.8).

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

Nei pazienti trattati con tacrolimus sono stati segnalati casi di sarcoma di Kaposi, compresi casi con forme aggressive della malattia ed esiti letali. In alcuni casi, dopo la riduzione dell'intensità dell'immunosoppressione è stata osservata la regressione del sarcoma di Kaposi.

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

Come nel caso di altri potenti medicinali immunosoppressivi, non è noto il rischio di un tumore di derivazione secondaria.

#### Infezioni, incluse infezioni opportunistiche

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

#### Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

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

#### Patologie dell'occhio

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

#### Microangiopatia trombotica (MAT) (sindrome emolitico uremica (SEU) e porpora trombotica trombocitopenica (PTT) incluse)

La diagnosi di MAT, inclusa porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e sindrome emolitico uremica (SEU), che a volte porta a insufficienza renale o ad un esito fatale, deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano anemia emolitica, trombocitopenia, stanchezza, manifestazione neurologica fluttuante, compromissione renale e febbre. Se viene diagnosticata la MAT, è necessario un trattamento tempestivo e, a discrezione del medico curante, deve essere presa in considerazione l'interruzione di tacrolimus.

La somministrazione concomitante di tacrolimus con un inibitore del bersaglio della rapamicina (mTOR) nei mammiferi (ad esempio sirolimus, everolimus) può aumentare il rischio di microangiopatia trombotica (inclusa sindrome emolitico uremica e porpora trombotica trombocitopenica).

#### Aplasia pura delle cellule della serie rossa

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

#### Popolazioni speciali

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

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

### Eccipienti

Poiché Modigraf granulato contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Interazioni metaboliche

Tacrolimus disponibile a livello sistemico è metabolizzato dal CYP3A4 epatico. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte del CYP3A4 nella parete intestinale. L’uso concomitante di medicinali o rimedi di origine vegetale notoriamente in grado di provocare un’inibizione o un’induzione del CYP3A4, può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Analogamente, l’interruzione di tali prodotti o di rimedi di origine vegetale può influire sulla velocità del metabolismo di tacrolimus e di conseguenza sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus.

Studi di farmacocinetica hanno indicato che l’aumento nelle concentrazioni ematiche di tacrolimus quando co-somministrato con inibitori del CYP3A4 è principalmente il risultato dell’aumento nella biodisponibilità orale di tacrolimus dovuto all’inibizione del metabolismo gastrointestinale. L’effetto sulla clearance epatica è meno pronunciato.

Si raccomanda fortemente di monitorare con attenzione le concentrazioni ematiche di tacrolimus sotto la supervisione di uno specialista in trapianti, così come di monitorare la funzionalità dell’organo trapiantato, il prolungamento del QT (con ECG), la funzionalità renale e ulteriori effetti indesiderati, inclusa la neurotossicità, quando sostanze in grado di alterare il metabolismo del CYP3A4 vengono utilizzate simultaneamente e di aggiustare o interrompere la dose di tacrolimus se appropriato per mantenere un’esposizione costante a tacrolimus (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Analogamente, i pazienti devono essere monitorati attentamente quando tacrolimus è usato in concomitanza con più sostanze che influiscono sul CYP3A4 perché gli effetti sull’esposizione a tacrolimus potrebbero essere potenziati o contrastati.

I medicinali che hanno effetti su tacrolimus sono riportati nella tabella che segue. Gli esempi di interazioni farmacologiche non sono esaustivi o onnicomprensivi, pertanto deve essere consultata la documentazione relativa a ciascun farmaco co-somministrato con tacrolimus per informazioni relative alla via di metabolismo, alle vie di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere in caso di co-somministrazione.

### Medicinali che hanno effetti su tacrolimus

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell’interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Pompelmo o succo di pompelmo	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad esempio, neurotossicità, prolungamento dell’intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4].	Evitare pompelmo o succo di pompelmo
Ciclosporina	Può aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi.	Deve essere evitato l’uso contemporaneo di ciclosporina e tacrolimus [vedere paragrafo 4.4].

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Prodotti noti per avere effetti nefrotossici o neurotossici: aminoglicosidi, inibitori della girasi, vancomicina, sulfametoxazolo + trimetoprim, FANS, ganciclovir, aciclovir, amfotericina B, ibuprofene, cidofovir, foscarnet	Possono intensificare gli effetti nefrotossici o neurotossici di tacrolimus.	L'uso concomitante di tacrolimus con farmaci noti per avere effetti nefrotossici deve essere evitato. Quando la co-somministrazione non può essere evitata, monitorare la funzionalità renale e altri effetti indesiderati e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus.
Forti inibitori del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad esempio telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad esempio. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), gli inibitori della proteasi dell'HCV (ad esempio telaprevir, boceprevir e la combinazione di ombitasvir e paritaprevir con ritonavir, quando utilizzata con e senza dasabuvir), nefazodone, il potenziatore farmacocinetico cobicistat e gli inibitori della chinasi idelalisib e ceritinib. Sono state osservate forti interazioni anche con l'antibiotico macrolide eritromicina.	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad esempio nefrotossicità, neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT), per cui è richiesto un attento monitoraggio <i>[vedere paragrafo 4.4]</i> Possono verificarsi aumenti rapidi e improvvisi delle concentrazioni di tacrolimus, già entro 1-3 giorni dopo la co-somministrazione, nonostante la riduzione immediata della dose di tacrolimus. Complessivamente, l'esposizione a tacrolimus può aumentare di >5 volte. Quando sono co-somministrate combinazioni di ritonavir, l'esposizione a tacrolimus può aumentare di >50 volte. Nella quasi totalità dei pazienti potrebbe rendersi necessaria una riduzione della dose di tacrolimus e potrebbe essere inoltre necessaria l'interruzione temporanea di tacrolimus. L'effetto sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può permanere per diversi giorni dopo la fine della co-somministrazione.	Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se la co-somministrazione di un forte inibitore del CYP3A4 è inevitabile, considerare l'omissione della dose di tacrolimus il giorno in cui viene iniziato il forte inibitore del CYP3A4. Riprendere la somministrazione di tacrolimus il giorno successivo utilizzando una dose ridotta in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Le variazioni della dose e/o della frequenza di somministrazione di tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con l'inibitore del CYP3A4. Al termine, la dose e la frequenza di somministrazione appropriate di tacrolimus devono essere guidate dalle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<p>Inibitori moderati o deboli del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad esempio fluconazolo, isavuconazolo, clotrimazolo, miconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad esempio azitromicina), i bloccanti dei canali del calcio (ad esempio nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil), amiodarone, danazolo, etinilestradiolo, lansoprazolo, omeprazolo, gli antivirali anti-HCV elbasvir/grazoprevir e glecaprevir/pibrentasvir, l'antivirale anti-CMV letermovir, gli inibitori della tirosina-chinasi nilotinib, crizotinib, imatinib e i rimedi di origine vegetale (cinesi) contenenti estratti di <i>Schisandra sphenanthera</i>.</p>	<p>Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad esempio neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4]. Può verificarsi un rapido aumento della concentrazione di tacrolimus.</p>	<p>Monitorare frequentemente le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero, a partire dai primi giorni di co-somministrazione. Se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.</p>
<p><i>In vitro</i> le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsona, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene.</p>	<p>Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad esempio neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4].</p>	<p>Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, l'ECG per il prolungamento dell'intervallo QT e altri effetti indesiderati.</p>
<p>Forti induttori del CYP3A4: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, apalutamida, enzalutamida, mitotano o iperico (erba di San Giovanni, <i>Hypericum perforatum</i>).</p>	<p>Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4]. L'effetto massimo sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus può essere raggiunto 1-2 settimane dopo la co-somministrazione. L'effetto può persistere 1-2 settimane dopo la fine del trattamento.</p>	<p>Si raccomanda di evitare l'uso concomitante. Se l'uso è inevitabile, i pazienti potrebbero avere necessità di un aumento della dose di tacrolimus. Le variazioni della dose di tacrolimus devono essere personalizzate e aggiustate al bisogno in base alle concentrazioni di valle di tacrolimus, che devono essere valutate all'inizio del trattamento, monitorate frequentemente durante l'intero trattamento (a partire dai primi giorni) e rivalutate durante e dopo la fine del trattamento con</p>

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
		l'induttore del CYP3A4. Alla fine dell'uso dell'induttore del CYP3A4, potrebbe rendersi necessario l'aggiustamento graduale della dose di tacrolimus. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Moderati induttori del CYP3A4: metamizolo, fenobarbital, isoniazide, rifabutina, efavirenz, etravirina, nevirapina; deboli induttori del CYP3A4: flucloxacillina.	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4].	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Caspofungina	Può diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto. Il meccanismo di interazione non è stato confermato.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare la dose di tacrolimus se necessario [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare strettamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Cannabidiolo (inibitore della P-gp)	Sono stati segnalati aumenti dei livelli ematici di tacrolimus in caso di uso concomitante di tacrolimus con cannabidiolo. Ciò può essere dovuto all'inibizione della glicoproteina-P intestinale, con conseguente aumento della biodisponibilità di tacrolimus.	Tacrolimus e cannabidiolo devono essere co-somministrati con cautela, monitorando attentamente gli effetti indesiderati. Monitorare le concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustarne la dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Prodotti noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche, ad esempio: FANS, anticoagulanti orali, antidiabetici orali.	Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri principi attivi noti per avere una grande affinità con le proteine plasmatiche.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2].
Agenti procinetici: metoclopramide, cimetidina e magnesio-alluminio idrossido.	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad esempio neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT).	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, ridurre la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità renale, il prolungamento dell'intervallo QT con l'ECG e altri effetti indesiderati.

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Dosi di mantenimento di corticosteroidi	Possono diminuire le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e aumentare il rischio di rigetto [vedere paragrafo 4.4].	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aumentare la dose di tacrolimus [vedere paragrafo 4.2]. Monitorare attentamente la funzionalità dell'organo trapiantato.
Prednisolone o metilprednisolone ad alte dosi	Può influire sulle concentrazioni ematiche di tacrolimus (aumento o diminuzione) quando somministrato per il trattamento del rigetto acuto.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus.
Terapia con antivirali ad azione diretta (DAA)	Può influire sulla farmacocinetica di tacrolimus con variazioni della funzionalità epatica durante la terapia con DAA, correlate alla clearance del virus dell'epatite. Può verificarsi una diminuzione delle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Tuttavia, il potenziale di inibizione del CYP3A4 di alcuni DAA può contrastare tale effetto o determinare un aumento delle concentrazioni ematiche di tacrolimus.	Monitorare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e, se necessario, aggiustare la dose di tacrolimus al fine di assicurare efficacia e sicurezza continue.

La somministrazione concomitante di tacrolimus con un inibitore del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) (ad esempio sirolimus, everolimus) può aumentare il rischio di microangiopatia trombotica (inclusa sindrome emolitico uremica e porpora trombotica trombocitopenica) (vedere paragrafo 4.4).

Un elevato apporto di potassio o diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio amiloride, triamterene o spironolattone) deve essere evitato, poiché il trattamento con tacrolimus può essere associato a iperkaliemia o può aumentare l'iperkaliemia preesistente (vedere paragrafo 4.4). Si deve prestare attenzione quando tacrolimus è co-somministrato con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce come un diuretico risparmiatore di potassio, come l'amiloride. Si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico.

#### Effetti di tacrolimus sul metabolismo di altri medicinali

È noto che tacrolimus inibisce il CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati dal CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali.

L'emivita della ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus.

Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per queste ragioni la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda attenzione quando tacrolimus viene somministrato in pazienti precedentemente in trattamento con ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati raccolti nelle donne hanno dimostrato che tacrolimus attraversa la placenta. Esiste un rischio di iperkaliemia nel neonato (ad esempio, incidenza nei neonati di 7,2%, ovvero 8 su 111) che tende a normalizzarsi spontaneamente. La terapia con tacrolimus può essere presa in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustificano il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione *in utero*, si raccomanda il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali eventi avversi di tacrolimus (in particolare effetti sui reni).

##### *Risultati di uno studio non interventistico post-autorizzativo sulla sicurezza [EUPAS37025]*

In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza sono state analizzate 2 905 gravidanze incluse nel registro *Transplant Pregnancy Registry International* (TPRI, Registro internazionale di trapianti in gravidanza) per valutare gli esiti della gravidanza in donne trattate con tacrolimus (383 gravidanze riportate prospetticamente, in particolare 247 pazienti con trapianto di rene e 136 pazienti con trapianto di fegato) e in donne trattate con altri immunosoppressori. Sulla base di dati limitati (289 gravidanze riportate prospetticamente con esposizione a tacrolimus nel primo trimestre), i risultati dello studio non hanno indicato un maggior rischio di malformazioni importanti. Tra le donne trattate con tacrolimus rispetto a quelle trattate con immunosoppressori alternativi si è osservata una prevalenza più elevata di aborto spontaneo. Tra le pazienti riceventi un trapianto di rene si è osservata anche una prevalenza più elevata di pre-eclampsia nelle donne che sono state trattate con tacrolimus. Tuttavia, nel complesso, le evidenze per trarre conclusioni sul rischio di questo tipo di esiti erano insufficienti.

Tra le pazienti riceventi un trapianto di rene e un trapianto di fegato esposte a tacrolimus, il 45%-55% dei nati vivi era prematuro, con un 75%-85% avente un peso alla nascita nella norma per l'età gestazionale. Risultati analoghi sono stati osservati per altri immunosoppressori, sebbene le conclusioni siano state ostacolate da evidenze limitate.

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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



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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

### Elenco delle reazioni avverse

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

### Infezioni e infestazioni

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

Casi di infezione da CMV, di nefropatia associata al virus BK, come casi di LMP associata al virus JC sono stati riportati in pazienti trattati con immunosoppressori, Modigraf compreso.

### Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

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

### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

### Disturbi del sistema immunitario

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

### Patologie endocrine

raro:                      irsutismo

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

molto comune:      diabete mellito, iperglicemia, iperkaliemia

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

#### Disturbi psichiatrici

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

#### Patologie del sistema nervoso

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

#### Patologie dell'occhio

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

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

#### Patologie cardiache

comune: ischemia dell'arteria coronaria, tachicardia  
non comune: insufficienza cardiaca, aritmie ventricolari e arresto cardiaco, aritmie sopraventricolari, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, palpitazioni  
raro: versamento pericardico  
molto raro: Torsioni di punta

#### Patologie vascolari

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

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

#### Patologie gastrointestinali

molto comune: diarrea, nausea  
comune: segni e sintomi gastrointestinali, vomito, dolori gastrointestinali e addominali, condizioni di infiammazione del tratto gastrointestinale, emorragie gastrointestinali, ulcerazione e perforazione del tratto gastrointestinale, ascite,

	stomatite e ulcera, stipsi, segni e sintomi di dispepsia, flatulenza, distensione e gonfiore, feci molli
non comune:	pancreatite acuta e cronica, ileo paralitico, reflusso gastroesofageo, compromissione dello svuotamento gastrico
raro:	pseudocisti pancreatica, ileo subocclusivo

#### Patologie epatobiliari

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

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

#### Patologie renali e urinarie

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

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comune:	dismenorrea e sanguinamento uterino
-------------	-------------------------------------

#### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

comune:	disturbi febbrili, dolore e sensazione di disagio, stati di astenia, edema, alterazione della percezione della temperatura corporea
non comune:	malattia simil influenzale, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, insufficienza multi-organo, sensazione di oppressione toracica, intolleranza alla temperatura
raro:	lipotimia, ulcera, costrizione toracica, sete
molto raro:	aumento del tessuto adiposo

#### Esami di laboratorio

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

#### Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

comune:	disfunzione da trapianto primario
---------	-----------------------------------

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Il dolore alle estremità è stato descritto in una serie di casi clinici pubblicati come parte della sindrome dolorosa indotta da inibitori della calcineurina (CIPS). Tipicamente, questa si presenta negli arti inferiori, come un dolore bilaterale e simmetrico, forte, ascendente e può essere associata a livelli

sovra-terapeutici di tacrolimus. La sindrome può rispondere alla riduzione della dose di tacrolimus. In alcuni casi, è stato necessario passare a un'immunosoppressione alternativa.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio con tacrolimus; la sintomatologia includeva tremore, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia, e incremento dei livelli ematici di azoto ureico, della creatinina sierica e dei livelli di alanin-aminotransferasi.

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori della calcineurina, codice ATC: L04AD02

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

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

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

#### Efficacia clinica e sicurezza di tacrolimus somministrato due volte al giorno in altri trapianti d'organo primari

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

#### *Trapianto di polmone*

L'analisi *ad interim* di un recente studio multicentrico ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus e con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua a un dosaggio compreso tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a un dosaggio compreso tra

0,05 e 0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dal trapianto sono state rilevate una incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (11,5% verso 22,6%) ed una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% verso 8,57%). La sopravvivenza a 1 anno è risultata essere dell'80,8% nel gruppo tacrolimus e dell'83% nel gruppo ciclosporina.

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

In un ulteriore studio che ha coinvolto 2 centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con tacrolimus mentre 24 pazienti al gruppo di trattamento con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die con successivi aggiustamenti della dose verso livelli ematici di valle compresi tra 12 e 15 nanogrammi/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata pari a 73,1% nel gruppo trattato con tacrolimus contro il 79,2% nel gruppo trattato con ciclosporina. La libertà dal rigetto acuto è risultata più alta nel gruppo tacrolimus a 6 mesi (57,7% contro 45,8%) e a 1 anno in seguito a trapianto di polmone (50% contro 33,3%). I 3 studi hanno dimostrato un tasso di sopravvivenza simile. L'incidenza di rigetto acuto è risultata numericamente più bassa con tacrolimus in tutti e 3 gli studi e uno degli studi ha evidenziato un'incidenza significativamente inferiore di sindrome da bronchiolite obliterante con tacrolimus.

#### *Trapianto di pancreas*

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

#### *Trapianto di intestino*

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Nell'uomo, è stato dimostrato che tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. Tacrolimus disponibile è generalmente assorbito rapidamente.

Modigraf granulato è una formulazione a rilascio immediato di tacrolimus da somministrare due volte al giorno. In seguito a somministrazione orale di Modigraf granulato, la concentrazione di picco ( $C_{max}$ ) di tacrolimus nel sangue viene raggiunta in media in 2 - 2,5 ore.

L'assorbimento di tacrolimus è variabile. Risultati di studi di bioequivalenza a dose singola in volontari adulti sani hanno mostrato che Modigraf granulato era circa il 20% più biodisponibile di Prograf capsule. La biodisponibilità orale media di tacrolimus (valutata sulla formulazione Prograf capsule) è compresa nell'intervallo del 20-25 % (intervallo individuale nei pazienti adulti 6 - 43%, in pazienti pediatrici trapiantati di rene 3 - 77%). La biodisponibilità orale di tacrolimus risultava ridotta quando quest'ultimo veniva somministrato dopo il pasto.

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

In alcuni pazienti tacrolimus sembra assorbito in continuo per un periodo di tempo prolungato, con un profilo di assorbimento relativamente piatto.

La velocità e l'intensità dell'assorbimento di tacrolimus sono maggiori in condizioni di digiuno. La presenza di cibo riduce sia la velocità che l'entità di assorbimento di tacrolimus, manifestando un effetto più pronunciato in seguito ad un pasto ad alto contenuto di grassi. L'effetto di un pasto ad alto contenuto in carboidrati è meno pronunciato.

In pazienti trapiantati di fegato stabilizzati, la biodisponibilità orale di tacrolimus era ridotta quando somministrato dopo un pasto a moderato contenuto in grassi (34% delle calorie). Erano evidenti la riduzione dell'AUC (27%) e della  $C_{max}$  (50%) e l'aumento del  $t_{max}$  (173%) nel sangue intero.

In uno studio in pazienti trapiantati di reni stabilizzati ai quali è stato somministrato tacrolimus immediatamente dopo una colazione standard di tipo continentale l'effetto sulla biodisponibilità per via orale è risultato essere meno pronunciato. Erano evidenti la riduzione dell'AUC (da 2 a 12%) e della  $C_{max}$  (da 15 a 38%) e l'aumento del  $t_{max}$  (da 38 a 80%) nel sangue intero.

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

### Distribuzione

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

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

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

### Metabolismo

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal citocromo P450- 3A4 (CYP3A4) e dal citocromo P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus è anche metabolizzato in maniera considerevole dalle pareti intestinali. Ci sono numerosi metaboliti identificati. Solo uno di questi si è dimostrato avere *in vitro* un'attività immunosoppressiva simile a quella di tacrolimus. Gli altri metaboliti hanno un'attività immunosoppressiva debole o nulla. Nella circolazione sistemica solo uno dei metaboliti inattivi è presente a basse concentrazioni. I metaboliti non contribuiscono quindi alla attività farmacologica di tacrolimus.

### Eliminazione

Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media valutata sulle concentrazioni nel sangue intero è risultata di 2,25 l/ora. Nei pazienti adulti trapiantati di fegato, rene e

cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 l/ora, di 6,7 l/ora e di 3,9 l/ora. Fattori quali l'ematocrito e i bassi livelli di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.

L'emivita di tacrolimus è prolungata e variabile. Nei volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. In pazienti adulti e pediatrici trapiantati di fegato, essa ha valori medi di 11,7 e 12,4 ore rispettivamente, confrontate con le 15,6 ore riscontrate nei pazienti adulti trapiantati di rene. L'aumento della velocità di clearance contribuisce alla riduzione dell'emivita osservata nei pazienti trapiantati.

Dopo somministrazione endovenosa e orale di tacrolimus <sup>14</sup>C-marcato, gran parte della radioattività viene eliminata nelle feci. Circa il 2% della radioattività viene eliminata nelle urine. Meno dell'1% di tacrolimus viene escreto immodificato nelle urine e nelle feci, indicando che è stato quasi del tutto metabolizzato prima della sua completa metabolizzazione prima dell'eliminazione: la bile risulta essere la via principale di eliminazione.

#### *Dati in pazienti pediatrici*

In pazienti pediatrici trapiantati di fegato la biodisponibilità orale media di tacrolimus (sperimentata con Modigraf granulato) è di  $26\% \pm 23\%$  (intervallo individuale per i pazienti pediatrici trapiantati di fegato 4 - 80%). Non sono disponibili dati sulla biodisponibilità per via orale di Modigraf in altre indicazioni.

In seguito a somministrazione orale (0,30 mg/kg/die) in pazienti pediatrici trapiantati di fegato, le concentrazioni di tacrolimus allo *steady-state* sono state raggiunte entro 3 giorni nella maggioranza dei pazienti.

In pazienti pediatrici trapiantati di fegato e rene sono stati osservati valori di clearance corporea totale pari a  $2,3 \pm 1,2$  ml/min/kg e  $2,1 \pm 0,6$  ml/min/kg rispettivamente. In un numero limitato di studi clinici pediatrici sono state osservate elevata variabilità di clearance corporea totale e emivita dipendenti dall'età, soprattutto nella prima infanzia.

L'emivita media nei pazienti pediatrici trapiantati è di circa 12 ore.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il rene e il pancreas sono stati i principali organi bersaglio negli studi di tossicità effettuati nel ratto e nel babuino. Nel ratto sono stati osservati effetti tossici a carico del sistema nervoso e degli occhi. Sono stati osservati effetti cardi tossici reversibili nel coniglio in seguito a somministrazione di tacrolimus per via endovenosa.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E464)

Croscarmellosa sodica (E468)

## **6.2 Incompatibilità**

Tacrolimus non è compatibile con le plastiche PVC (polivinilcloruro). I materiali utilizzati per preparare e somministrare la sospensione, ad esempio recipienti per bere, tazze o sonde, non devono contenere PVC.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la preparazione, la sospensione deve essere somministrata immediatamente.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine costituite da uno strato di polietilentereftalato (PET), alluminio (Al) e polietilene (PE).

Confezione: astuccio di cartone contenente 50 bustine.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

In base agli effetti immunosoppressivi di tacrolimus, durante la preparazione si deve evitare l'inalazione o il contatto diretto con la cute o le mucose delle formulazioni iniettabili, della polvere o dei granuli contenuti nei prodotti a base di tacrolimus. In caso di contatto, lavare la cute e sciacquare l'occhio o gli occhi interessati.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

Modigraf 0,2 mg granulato per sospensione orale  
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulato per sospensione orale  
EU/1/09/523/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2009  
Data dell'ultimo rinnovo: 17 febbraio 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.



## **ALLEGATO II**

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

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Modigraf 0,2 mg granulato per sospensione orale  
tacrolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna bustina contiene 0,2 mg di tacrolimus (come monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio. Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

50 bustine contenenti granulato per sospensione orale.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Sospendere il granulato in acqua.  
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

Dopo la preparazione, la sospensione deve essere somministrata immediatamente.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

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

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

EU/1/09/523/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

modigraf 0,2 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI DI PICCOLE  
DIMENSIONI**

**BUSTINA**

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

Modigraf 0,2 mg granulato per sospensione orale  
tacrolimus  
uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Astellas Pharma Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Modigraf 1 mg granulato per sospensione orale  
tacrolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna bustina contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio. Consultare il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

50 bustine contenenti granulato per sospensione orale.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Sospendere il granulato in acqua.  
Uso orale

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad:

Dopo la preparazione, la sospensione deve essere somministrata immediatamente.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**



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

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

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

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

EU/1/09/523/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

modigraf 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI DI PICCOLE  
DIMENSIONI**

**BUSTINA**

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

Modigraf 1 mg granulato per sospensione orale  
tacrolimus  
uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

Astellas Pharma Europe B.V.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore**

### **Modigraf 0,2 mg, granulato per sospensione orale**

### **Modigraf 1 mg, granulato per sospensione orale**

Tacrolimus

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

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

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

#### **1. Cos'è Modigraf e a cosa serve**

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

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

Modigraf viene utilizzato negli adulti e nei bambini.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Modigraf**

##### **Non prenda Modigraf**

- se è allergico a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico a sirolimus (un'altra sostanza usata per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato) o a qualsiasi antibiotico macrolide (ad esempio eritromicina, claritromicina, josamicina).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Modigraf.

- se ha o ha avuto problemi al fegato
- se ha diarrea da più di un giorno
- se ha forti dolori addominali accompagnati o no da altri sintomi, quali brividi, febbre, nausea o vomito
- se ha un'alterazione dell'attività elettrica del cuore definito "prolungamento QT"
- se ha o ha avuto danni ai vasi sanguigni più piccoli, noti come microangiopatia trombotica/porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitica uremica. Informi il medico se insorgono febbre, lividi sotto la pelle (che possono apparire come puntini rossi), stanchezza inspiegabile, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi, ridotta produzione di urina,

perdita della vista e crisi convulsive (vedere paragrafo 4). Quando tacrolimus viene assunto insieme a sirolimus o everolimus, il rischio di sviluppare questi sintomi può aumentare.

Per favore eviti di assumere qualunque rimedio di origine vegetale, ad esempio l'iperico (erba di San Giovanni, *Hypericum perforatum*) o qualsiasi altro prodotto di origine vegetale dal momento che esso può modificare l'efficacia e la dose di Modigraf che lei necessita di ricevere. Se ha dei dubbi consulti per favore il medico prima di assumere qualsiasi prodotto o rimedio di origine vegetale.

Il medico può avere necessità di aggiustare la dose di Modigraf.

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

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

Precauzioni per la manipolazione:

Durante la preparazione, si deve evitare il contatto diretto con qualsiasi parte del corpo come la cute o gli occhi oppure l'inalazione delle soluzioni iniettabili, della polvere o dei granuli contenuti nei prodotti a base di tacrolimus. In caso di contatto, lavi la cute e gli occhi.

#### **Altri medicinali e Modigraf**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

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

**In caso di visita da un medico diverso dallo specialista in trapianti, riferisca che sta prendendo tacrolimus. Il medico potrebbe doversi consultare con lo specialista in trapianti nel caso in cui lei debba usare un altro medicinale che può aumentare o diminuire le concentrazioni di tacrolimus nel sangue.**

Le concentrazioni di Modigraf nel sangue possono essere influenzate da altri medicinali che sta prendendo e viceversa le concentrazioni nel sangue degli altri medicinali possono essere alterate dall'assunzione di Modigraf, cosa che può richiedere l'interruzione, un aumento o una diminuzione della dose di Modigraf.

Alcuni pazienti hanno manifestato aumenti delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue mentre prendevano altri medicinali. Ciò può causare gravi effetti indesiderati, quali problemi renali, problemi del sistema nervoso e disturbi del ritmo cardiaco (vedere paragrafo 4).

Un effetto sulle concentrazioni di Modigraf nel sangue può verificarsi molto presto dopo l'inizio dell'uso di un altro medicinale, pertanto può essere necessario un monitoraggio frequente e continuato della concentrazione di Modigraf nel sangue nei primi giorni dopo aver iniziato l'altro medicinale e frequentemente durante il trattamento con l'altro medicinale. Alcuni altri medicinali possono causare una diminuzione delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue, che può aumentare il rischio di rigetto dell'organo trapiantato. In particolare, deve informare il medico se assume o ha recentemente assunto medicinali quali:

- medicinali antifungini e antibiotici, in particolare i cosiddetti antibiotici macrolidi, utilizzati per trattare le infezioni, ad esempio ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, clotrimazolo, isavuconazolo, miconazolo, caspofungina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, josamicina, azitromicina, rifampicina, rifabutina, isoniazide e flucloxacillina
- letermovir, usato per prevenire una malattia causata da CMV (citomegalovirus umano)

- inibitori della proteasi HIV (ad esempio, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), il medicinale potenziatore cobicistat, e le combinazioni in compresse o gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV (efavirenz, etravirina, nevirapina), utilizzati per il trattamento delle infezioni da HIV
- inibitori della proteasi HCV (ad esempio, telaprevir, boceprevir, la combinazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, elbasvir/grazoprevir, e glecaprevir/pibrentasvir) utilizzati per il trattamento dell'epatite C
- nilotinib e imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide o mitotano (utilizzati per il trattamento di determinati tipi di cancro)
- acido micofenolico, utilizzato per inibire il sistema immunitario e prevenire il rigetto del trapianto
- medicinali per l'ulcera dello stomaco o il reflusso acido (ad esempio omeprazolo, lansoprazolo o cimetidina)
- anti-emetici utilizzati per trattare la nausea e il vomito (ad esempio metoclopramide)
- cisapride o l'antiacido magnesio-alluminio idrossido, utilizzato per trattare il bruciore di stomaco
- la pillola contraccettiva o altri trattamenti ormonali con etinilestradiolo, trattamenti ormonali con danazolo
- medicinali utilizzati per il trattamento della pressione sanguigna alta o per problemi cardiaci (ad esempio nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil)
- farmaci antiaritmici (amiodarone) usato per controllare le aritmie (battito cardiaco irregolare)
- medicinali noti come "statine" utilizzati per trattare colesterolo e trigliceridi alti
- carbamazepina, fenitoina o fenobarbital, usati per curare l'epilessia
- metamizolo, utilizzato per il trattamento del dolore e della febbre
- i corticosteroidi prednisolone o metilprednisolone, appartenenti alla classe dei corticosteroidi utilizzati per trattare le infiammazioni o per sopprimere il sistema immunitario (per esempio nel rigetto d'organo)
- nefazodone, utilizzato per curare la depressione
- preparazioni di origine vegetale che contengano l'iperico (erba di San Giovanni, *Hypericum perforatum*) o estratti di *Schisandra sphenanthera*
- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Informi il medico se sta ricevendo un trattamento per l'epatite C. Il trattamento farmacologico per l'epatite C può modificare la funzionalità del fegato e influire sulle concentrazioni di tacrolimus nel sangue. Le concentrazioni di tacrolimus nel sangue possono diminuire o aumentare a seconda dei medicinali prescritti per l'epatite C. Il medico potrebbe dover monitorare attentamente le concentrazioni di tacrolimus nel sangue e apportare i necessari aggiustamenti della dose di Modigraf dopo l'inizio del trattamento per l'epatite C.

Informi il medico se sta prendendo o se ha necessità di prendere ibuprofene (usato per trattare la febbre, l'infiammazione e il dolore), antibiotici (cotrimossazolo, vancomicina o antibiotici aminoglicosidici, come gentamicina), amfotericina B (usato per trattare le infezioni fungine), farmaci antivirali (usati per trattare le infezioni virali, ad esempio aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Questi possono peggiorare problemi renali o del sistema nervoso quando assunti insieme a Modigraf.

Informi il medico se sta assumendo sirolimus o everolimus. Quando tacrolimus viene assunto insieme a sirolimus o everolimus, il rischio di sviluppare microangiopatia trombotica, porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitica uremica può aumentare (vedere paragrafo 4).

Il medico ha anche bisogno di sapere se, mentre sta prendendo Modigraf, sta assumendo integratori di potassio oppure quei diuretici utilizzati per l'insufficienza cardiaca, la pressione sanguigna alta e per le patologie renali (ad esempio amiloride, triamterene o spironolattone), o gli antibiotici trimetoprim o cotrimossazolo che possono aumentare i livelli di potassio nel sangue, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, ad esempio ibuprofene), utilizzati contro la febbre, per trattare gli stati infiammatori e il dolore, gli anticoagulanti (fluidificanti del sangue), o i medicinali per il diabete assunti per via orale.

Se deve vaccinarsi, ne parli prima con il medico.

### **Modigraf con cibi e bevande**

Prenda Modigraf generalmente a stomaco vuoto o almeno 1 ora prima o da 2 a 3 ore dopo i pasti. Eviti il pompelmo e il succo di pompelmo durante l'utilizzo di Modigraf, dal momento che può variarne la concentrazione nel sangue.

### **Gravidanza e allattamento**

Se assume Modigraf durante la gravidanza, questo può arrivare al bambino attraverso la placenta. Esso può potenzialmente influenzare la salute del bambino o all'inverso, influire sul decorso della gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Nel corso di uno studio sono stati valutati gli esiti della gravidanza in donne trattate con tacrolimus e in donne trattate con altri immunosoppressori. Sebbene le evidenze raccolte in questo studio non siano sufficienti per trarre conclusioni, sono stati segnalati tassi più elevati di aborto spontaneo tra le pazienti riceventi trapianto di fegato e di rene trattate con tacrolimus; come tassi più elevati, tra le pazienti riceventi trapianto di rene, di ipertensione persistente associata a perdita di proteine nelle urine, che si sviluppa durante la gravidanza o nel periodo post-parto (una condizione chiamata pre-eclampsia). Non è stato rilevato un maggior rischio di difetti alla nascita importanti associati all'uso di Modigraf. Modigraf passa nel latte materno. Perciò non deve allattare al seno durante la terapia con Modigraf.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### **Modigraf contiene lattosio e sodio**

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Modigraf**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Modigraf deve essere prescritto dal medico specializzato nella cura dei pazienti trapiantati e con esperienza nell'uso di farmaci che controllano il sistema immunitario (immunosoppressivi).

Si assicuri di ricevere sempre la stessa formulazione di tacrolimus quando ritira la prescrizione, a meno che lo specialista in trapianti abbia concordato la modifica della formulazione di tacrolimus.

Questo medicinale deve essere assunto due volte al giorno. Se l'aspetto di questo medicinale non è quello dei normali granuli bianchi, o se le istruzioni sulla dose sono cambiate, si rivolga al medico o al farmacista appena possibile per accertarsi che abbia ricevuto il medicinale corretto.

La dose iniziale per prevenire il rigetto dell'organo che le è stato trapiantato verrà stabilita dal medico e calcolata in base al peso. La dose giornaliera appena dopo il trapianto sarà generalmente compresa nell'intervallo 0,075 – 0,30 mg per kg di peso corporeo per giorno in base all'organo trapiantato. Gli stessi dosaggi devono essere utilizzati quando viene trattato un rigetto.

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

### **Bambini e adolescenti**

I bambini e gli adolescenti riceveranno le dosi di Modigraf calcolate con la stessa procedura di quelle dell'adulto. In generale, i bambini necessitano di dosi più elevate per kg di peso corporeo per poter raggiungere gli stessi livelli plasmatici effettivi dell'adulto.

Subito dopo l'inizio del trattamento con Modigraf le sarà richiesto dal medico di sottoporsi a frequenti esami del sangue per definire la dose corretta e per adattare tale dose di volta in volta. Il medico generalmente ridurrà la dose di Modigraf una volta che la condizione si sarà stabilizzata. Il medico le dirà esattamente quante bustine prendere.

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

Modigraf deve essere assunto due volte al giorno per via orale, solitamente al mattino e alla sera. Prendere Modigraf a stomaco vuoto oppure 2 o 3 ore dopo il pasto. Attendere almeno 1 ora prima di assumere il pasto successivo.

### Come preparare Modigraf bustine per l'utilizzo?

Il medico la informerà sul numero di bustine che sarà necessario aprire e sulla quantità di acqua richiesta per la preparazione della sospensione. Per una misurazione accurata del volume di acqua potrà utilizzare una siringa o un cilindro graduato.

Versi il volume previsto di acqua (a temperatura ambiente), fino a un massimo di 50 ml, in un bicchiere o in una tazza. Appoggi la tazza con l'acqua su una superficie stabile. Non usi tazze o cucchiaini fatti di PVC (polivinilcloruro) per prendere Modigraf perché la sostanza attiva contenuta in Modigraf può aderire al PVC. Apra con attenzione il numero di bustine prescritto, ad esempio con un paio di forbici nel punto indicato con una freccia. Tenga la bustina aperta tra il pollice e l'indice sopra la tazza con la parte aperta della bustina rivolta verso il basso. Picchietti delicatamente sul fondo della bustina e versi il contenuto di ciascuna bustina nel bicchiere o nella tazza che contiene l'acqua. Non utilizzi nessun utensile o nessun liquido per svuotare la bustina. Se segue le presenti istruzioni otterrà la quantità giusta di granulato dalla bustina. È normale che parte del granulato rimanga nella bustina; la bustina è stata appositamente studiata.

Mescoli o ruoti delicatamente finché il granulato è completamente in sospensione. La sospensione può essere aspirata con una siringa o ingerita direttamente dal paziente. Il liquido ha un sapore dolce. Risciacqui il bicchiere o la tazza con la stessa quantità di acqua e la beva. Il liquido deve essere assunto immediatamente dopo la preparazione.

### **Se prende più Modigraf di quanto deve**

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

### **Se dimentica di prendere Modigraf**

Non prenda una dose doppia per compensare le dosi singole dimenticate.

Se ha dimenticato di prendere Modigraf, aspetti fino al momento della dose successiva e poi continui come prima.

### **Se interrompe il trattamento con Modigraf**

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

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

## **4. Possibili effetti indesiderati**

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



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

Alcune infezioni potrebbero essere gravi o fatali e possono includere infezioni causate da batteri, virus, funghi, parassiti o altre infezioni.

Informi immediatamente il medico se manifesta segni di una infezione, tra cui:

- Febbre, tosse, mal di gola, sensazione di debolezza o malessere generale
- Perdita di memoria, difficoltà di pensiero, difficoltà a camminare o perdita della vista – questi possono essere dovuti ad un'infezione cerebrale molto rara e grave, che può essere fatale (Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva o PML)

Si possono verificare gravi effetti indesiderati, comprese reazioni allergiche e anafilattiche (un tipo di reazione allergica molto seria con perdita di conoscenza e difficoltà respiratoria che richiede un immediato intervento medico). È stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni in seguito al trattamento con Modigraf.

**Informi immediatamente il medico se ha o sospetta di poter avere uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:**

Effetti indesiderati comuni gravi (possono colpire fino a 1 persona su 10):

- Perforazione gastrointestinale: forte dolore addominale accompagnato o no da altri sintomi, come brividi, febbre, nausea o vomito.
- Insufficiente funzionalità dell'organo trapiantato.
- Visione annebbiata.

Effetti indesiderati non comuni gravi (possono colpire fino a 1 persona su 100):

- Microangiopatia trombotica (danno ai vasi sanguigni più piccoli), inclusa sindrome uremica emolitica, una condizione con i seguenti sintomi: escrezione urinaria ridotta o nulla (insufficienza renale acuta), estremo affaticamento, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) e comparsa di lividi (ecchimosi) o sanguinamento anomali e segni di infezione.

Effetti indesiderati rari gravi (possono colpire fino a 1 persona su 1000):

- Porpora trombotica trombocitopenica : una condizione che comprende il danno dei vasi sanguigni più piccoli ed è caratterizzata da febbre ed ecchimosi sottocutanee che possono presentarsi come punti rossi, con o senza estrema stanchezza non giustificata, confusione, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero), con sintomi di insufficienza renale acuta (escrezione urinaria ridotta o assente), perdita della vista e crisi convulsive
- Necrolisi epidermica tossica: erosione e formazione di vesciche sulla cute o sulle membrane mucose, pelle arrossata e gonfia che può staccarsi da ampie parti del corpo.
- Cecità.

Effetti indesiderati molto rari gravi (possono colpire fino a 1 persona su 10000):

- Sindrome di Stevens-Johnson: dolore diffuso cutaneo inspiegabile, rigonfiamento della faccia, malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sulla bocca, sugli occhi e sui genitali, orticaria, rigonfiamento della lingua, arrossamento cutaneo rosso o violaceo che si diffonde, desquamazione cutanea.
- Torsioni di punta: cambio della frequenza cardiaca che può essere o no accompagnato da sintomi quali dolore toracico (angina), mancamento, vertigini o nausea, palpitazioni (forte percezione del proprio battito cardiaco) e difficoltà di respiro.

Effetti indesiderati gravi – frequenza non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili):

- Infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi): diarrea prolungata, febbre e mal di gola.
- In seguito al trattamento è stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni, conseguenti all'immunosoppressione, compresi cancro maligni della cute e un tipo raro di cancro che può includere lesioni cutanee, detto sarcoma di Kaposi. I sintomi includono alterazioni della cute, come lo scolorimento nuovo o mutevole, lesioni o noduli.

- Sono stati riportati casi di aplasia pura delle cellule della serie rossa (una riduzione molto grave della conta dei globuli rossi), anemia emolitica (ridotta quantità di globuli rossi dovuta a una loro anomala distruzione accompagnata da stanchezza) e neutropenia febbrile (una diminuzione del tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni, accompagnata da febbre). Non è noto con esattezza quanto spesso si verifichino questi effetti indesiderati. Può non avere sintomi, o in base alla gravità della condizione, può provare: stanchezza, apatia, pallore anomalo della pelle, respiro affannoso, capogiri, mal di testa, dolore toracico e raffreddamento delle mani e dei piedi.
- Sono stati riportati casi di agranulocitosi (una quantità fortemente ridotta di globuli bianchi accompagnata da ulcere in bocca, febbre e infezione(i)). Può non presentare sintomi o può avere febbri improvvise, brividi febbrili e mal di gola.
- Reazioni allergiche e anafilattiche con i seguenti sintomi: improvvisa eruzione cutanea con prurito (orticaria), rigonfiamento delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o gola (che può causare difficoltà di ingestione o respiro) e può sentirsi diventare debole.
- Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES): mal di testa, confusione, sbalzi d'umore, convulsioni e disturbi della vista. Questi possono essere segni di un disturbo detto sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, che è stato riportato in alcuni pazienti trattati con tacrolimus.
- Neuropatia ottica (anomalia del nervo ottico): problemi alla vista, come visione annebbiata, cambiamenti nella visione dei colori, difficoltà nel vedere i dettagli o restrizione del campo visivo.

Anche i seguenti effetti indesiderati possono verificarsi dopo aver assunto Modigraf e potrebbero essere gravi:

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

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

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

- Riduzione del numero delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o globuli bianchi), aumento del numero dei globuli bianchi, anomalie nel numero dei globuli rossi (evidenziati negli esami del sangue).
- Diminuzione del magnesio, del fosfato, del potassio, del calcio o del sodio nel sangue, aumento dei liquidi, aumento dell'acido urico o dei lipidi nel sangue, diminuzione dell'appetito, aumento dell'acidità nel sangue, altri cambiamenti nell'equilibrio salino del sangue (evidenziati negli esami del sangue).
- Sintomi di ansietà, confusione e disorientamento, depressione, sbalzi d'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali.
- Crisi convulsive, alterazioni della coscienza, formicolio e intorpidimento di mani e piedi (a volte doloroso), senso di perdita di equilibrio, compromessa capacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso.
- Aumentata sensibilità alla luce, disturbi all'occhio.
- Ronzii nell'orecchio.
- Riduzione del flusso sanguigno nei vasi cardiaci, aumento del battito cardiaco.
- Sanguinamento, blocco completo o parziale dei vasi sanguigni, pressione sanguigna bassa.
- Respiro affannoso, alterazioni del tessuto polmonare, raccolta di liquidi attorno al polmone, infiammazione della gola, tosse, sintomi simil-influenzali.
- Infiammazioni o ulcere che causano dolore addominale o diarrea, sanguinamento a livello dello stomaco, infiammazioni o ulcere nella bocca, accumulo di liquidi nello stomaco, vomito, dolori addominali, indigestione, stitichezza, flatulenza, gonfiore, feci molli, problemi gastrici.
- Patologie del condotto biliare, ingiallimento della pelle dovuto a problemi del fegato, danno e infiammazione del fegato.

- Prurito, eruzione cutanea, perdita di capelli, acne, aumentata sudorazione.
- Dolore alle articolazioni, agli arti, alla schiena e ai piedi, crampi muscolari.
- Insufficiente funzionalità renale, ridotta produzione di urine, minzione ridotta o dolorosa.
- Debolezza generale, febbre, gonfiore (edema), dolore e disagio, aumento dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di peso, sensazione di alterazione nella percezione della temperatura.

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

- Alterazioni dei processi di coagulazione, riduzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue (evidenziata dagli esami del sangue).
- Disidratazione.
- Riduzione delle proteine o dello zucchero nel sangue, aumento del fosfato nel sangue.
- Coma, emorragie cerebrali, ictus, paralisi, disordini cerebrali, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, problemi di memoria.
- Opacità del cristallino.
- Indebolimento dell'udito.
- Battito irregolare, sospensione del battito, ridotta resa del cuore, disturbi del muscolo cardiaco, ispessimento del muscolo cardiaco, battito aumentato, elettrocardiogramma (ECG) anormale, ritmo e frequenza cardiaca alterati.
- Trombo in una vena degli arti, shock.
- Difficoltà a respirare, disturbi dell'apparato respiratorio, asma.
- Blocco intestinale, aumento dei livelli ematici dell'enzima amilasi, reflusso del contenuto dello stomaco nella gola, svuotamento gastrico ritardato.
- Infiammazione della pelle, sensazione di bruciore durante l'esposizione al sole.
- Dolore alle articolazioni.
- Incapacità ad urinare, mestruazioni dolorose e perdite mestruali anormale.
- Insufficienza di diversi organi, malattia simil-influenzale, aumentata sensibilità al caldo e al freddo, sensazione di oppressione a livello toracico, sensazione di irrequietezza e di disagio, aumento dell'enzima lattato-deidrogenasi nel sangue, perdita di peso.

#### Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- Piccole emorragie della pelle causate da coaguli del sangue.
- Aumento della rigidità muscolare.
- Sordità.
- Raccolta di liquidi attorno al cuore.
- Sindrome da mancanza acuta di respiro.
- Formazione di cisti nel pancreas.
- Problemi di circolazione del sangue a livello del fegato.
- Aumento della presenza di peli.
- Sete, svenimenti, sensazione di costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera.

#### Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10000)

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

#### **Bambini e adolescenti**

Nei bambini e negli adolescenti possono manifestarsi gli stessi effetti indesiderati dell'adulto.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Modigraf

Tenere Modigraf fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla bustina dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Dopo la preparazione, la sospensione deve essere assunta immediatamente.

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Modigraf

- Il principio attivo è tacrolimus.  
Ciascuna bustina di Modigraf da 0,2 mg granulato contiene 0,2 mg di tacrolimus (come monoidrato).  
Ciascuna bustina di Modigraf da 1 mg granulato contiene 1 mg di tacrolimus (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono:  
Lattosio monoidrato, ipromellosa (E464) e croscarmellosa sodica (E468).

### Descrizione dell’aspetto di Modigraf e contenuto della confezione

Modigraf granulato per sospensione orale è costituito da granuli bianchi contenuti in una bustina. È disponibile una confezione contenente 50 bustine.

### Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

### Produttore

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: +38516700102

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

#### **Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione  
all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tacrolimus (formulazioni sistemiche), le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sui casi di sarcoma di Kaposi provenienti da studi clinici, dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, compresi casi con una stretta correlazione temporale e un numero di casi con esito letale, e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra tacrolimus sistemico e il sarcoma di Kaposi sia quantomeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti tacrolimus sistemico debbano essere emendate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.