

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

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

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

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

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

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

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

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

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

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio prolungato.

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

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

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

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

Profilassi del rigetto del trapianto di rene

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

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

Profilassi del rigetto del trapianto di fegato

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

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

Passaggio dei pazienti trattati con Prograf ad Advagraf

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

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

Passaggio da ciclosporina a tacrolimus

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

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico

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

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

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

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

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

Trattamento del rigetto del trapianto allogenico in seguito ad altri allotrapianti

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

Monitoraggio terapeutico del farmaco

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

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

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

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

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Razza

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

Genere

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

Popolazione anziana

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

Popolazione pediatrica

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

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

Durante il periodo iniziale post-trapianto, è richiesto il monitoraggio di routine dei seguenti parametri: pressione arteriosa, ECG, controllo neurologico ed oculistico, glicemia (a digiuno), elettroliti (in particolare potassio), test di funzionalità epatica e renale, parametri ematologici, parametri della

coagulazione e determinazioni delle proteine plasmatiche. Se si osservano variazioni clinicamente significative devono essere prese in considerazione opportune modifiche al regime immunosoppressivo.

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 sovratrapeutiche 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

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

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

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

Disturbi linfoproliferativi e tumori

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

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

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

Infezioni, incluse infezioni opportunistiche

I pazienti trattati con immunosoppressori, Advagraf incluso, sono esposti a un maggior rischio di infezioni, incluse infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi) quali l'infezione da CMV, l'infezione da virus BK associata a nefropatia e l'infezione da virus di John Cunningham (JC) associata a leucoencefalopatia multifocale progressiva (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML*). I pazienti sono esposti anche a un maggior rischio di infezioni da epatite virale (ad esempio, riattivazione di epatite B e C e infezione de novo, oltre a epatite E, che può diventare cronica). Tali infezioni sono spesso correlate a un alto carico immunosoppressivo totale e possono portare a malattie gravi o addirittura fatali, 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 (per esempio una risonanza magnetica). Se la PRES viene diagnosticata, si raccomanda un opportuno controllo della pressione sanguigna e delle convulsioni insieme all'immediata sospensione di tacrolimus sistemico. La maggior parte dei pazienti si sono ristabiliti completamente dopo che le opportune misure sono state adottate.

Patologie dell'occhio

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

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 es. 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 ad elevato rischio immunologico (cioè, secondo trapianto, evidenze di un pannello di anticorpi reattivi, *Panel Reactive Antibodies, PRA*) l'esperienza clinica è limitata.

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

Eccipienti

Poiché le capsule di Advagraf contengono 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.

L'inchiostro per stampa utilizzato per marcare le capsule di Advagraf contiene lecitina di soia. In pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia deve essere soppesato il rischio e la gravità della reazione di ipersensibilità con il beneficio dell'utilizzo di Advagraf. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, 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 consiglia 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 vengano 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 e 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 es. 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].
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 es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. telitromicina, troleandomicina, claritromicina, josamicina), gli inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), gli inibitori della proteasi dell'HCV (ad es. 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 es. nefrotossicità, neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT), per cui è richiesto un attento monitoraggio [vedere paragrafo 4.4]. 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	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

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
	permanere per diversi giorni dopo la fine della co-somministrazione.	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.
Inibitori moderati o deboli del CYP3A4: i farmaci antifungini (ad es. fluconazolo, isavuconazolo, clotrimazolo, miconazolo), gli antibiotici macrolidi (ad es. azitromicina), i bloccanti dei canali del calcio (ad es. 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 e imatinib e i rimedi di origine vegetale (cinesi) contenenti estratti di <i>Schisandra sphenanthera</i>	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4]. Può verificarsi un rapido aumento della concentrazione di tacrolimus.	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.
In vitro le seguenti sostanze hanno dimostrato di essere potenziali inibitori del metabolismo di tacrolimus: bromocriptina, cortisone, dapsons, ergotamina, gestodene, lidocaina, mefenitoina, midazolam, nilvadipina, noretisterone, chinidina, tamoxifene	Possono aumentare le concentrazioni di valle di tacrolimus nel sangue intero e il rischio di reazioni avverse gravi (ad es. neurotossicità, prolungamento dell'intervallo QT) [vedere paragrafo 4.4].	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.
Forti induttori del CYP3A4: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, apalutamide, enzalutamide, mitotano o erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	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.	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

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
		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'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 es.: 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 es. 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

Classe o nome del farmaco/della sostanza	Effetto dell'interazione farmacologica	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
		prolungamento dell'intervallo QT con l'ECG e altri effetti indesiderati.
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 es. 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 es. 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 questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda

attenzione quando tacrolimus viene somministrato in pazienti precedentemente in trattamento con ciclosporina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Infezioni e infestazioni

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

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

Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

comune: anemia, trombocitopenia, leucopenia, anomalie nell'ematocrito, leucocitosi
non comune: coagulopatie, pancitopenia, neutropenia, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento, 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, ansia, allucinazioni, disturbi mentali, umore depresso, alterazioni e turbe dell'umore, incubi
non comune: disturbi psicotici

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie gastrointestinali

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

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

comune: rash, prurito, alopecia, acne, aumentata sudorazione

non comune: dermatite, fotosensibilità
raro: necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)
molto raro: sindrome di Stevens-Johnson

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Patologie renali e urinarie

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

Patologie 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

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

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

Trapianto di fegato

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

Trapianto di rene

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

morti (3 femmine, 5 maschi). La sopravvivenza dell'organo a 12 mesi è risultata essere del 91,5% per Advagraf e del 92,8% per Prograf.

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

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

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

Trapianto di polmone

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

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

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

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

Trapianto di pancreas

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

Trapianto di intestino

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

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

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

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

Metabolismo

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato dal fegato, principalmente dal 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 bassi livelli di ematocrito e di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In alcune specie animali è stato osservato prolungamento dell'intervallo QTc quando tacrolimus viene somministrato per via endovenosa come infusione rapida o in bolo alla dose da 0,1 a 1,0 mg/kg. Il picco della concentrazione plasmatica raggiunto con queste dosi è superiore a 150 ng/ml, valore oltre 6 volte più elevato delle concentrazioni medie di picco osservati con Advagraf nei trapianti clinici. È stata osservata tossicità embrionale e fetale nei ratti e nei conigli, limitata a dosi che causavano tossicità significativa nelle madri. Nei ratti, la funzione riproduttiva femminile, nascita compresa, è risultata compromessa a dosi tossiche e la prole ha mostrato peso ridotto alla nascita, così come vitalità e crescita ridotti.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Ipromellosa
Etilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato.

Involucro della capsula:

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

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

Gommalacca

Lecitina (soia)

Simeticone

Ossido di ferro rosso (E 172)

Idrossipropilcellulosa.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta aperto l'involucro di alluminio: 1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento 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

Advagraf 0,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 1 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

Advagraf 3 mg capsule rigide a rilascio prolungato

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, 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 dei 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.