

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

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

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

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

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

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

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

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

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

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule cu eliberare prelungită.

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Capsule gelatinoase, având inscripționat cu roșu „3 mg” la capătul portocaliu al capsulei și „★637”

pe corpul portocaliu al capsulei, care conțin o pulbere albă.

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

Doze

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

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

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

Profilaxia rejetului de greafă în transplantul renal

Tratamentul oral cu Advagraf trebuie inițiat cu o doză de 0,20 - 0,30 mg/kg și zi, administrată o dată pe zi, dimineața. Administrarea trebuie începută într-un interval de 24 de ore de la încheierea intervenției chirurgicale.

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

Profilaxia rejetului de greafă în transplantul hepatic

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

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

Conversia de la tratamentul cu Prograf la Advagraf

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

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

Conversia de la tratamentul cu ciclosporină la tacrolimus

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

Tratamentul rejetului de alogrefă

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

Tratamentul rejetului de alogrefă după transplantul renal și hepatic

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

Tratamentul rejetului de alogrefă după transplantul cardiac

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

Tratamentul rejetului de alogrefă după alte tipuri de transplant alogen

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

Monitorizarea terapeutică a medicamentului

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

Diferențe etnice

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

Sexul

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

Vârșnici

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

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

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

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

4.3 Contraindicații

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

Hipersensibilitate la alte macrolide

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

Substanțe cu potențial de interacțiune

Inhibitorii sau inductorii CYP3A4 pot fi administrați concomitent cu tacrolimus doar după consultarea unui medic specialist în transplant, din cauza potențialului de interacțiuni medicamentoase, care pot avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv rejețul grefei sau toxicitate (vezi pct. 4.5).

Inhibitori CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4 poate crește concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate avea ca rezultat reacții adverse grave, inclusiv nefrotoxicitate, neurotoxicitate și prelungirea intervalului QT. Se recomandă evitarea administrării de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum sunt ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină, claritromicină sau josamicină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant pentru ajustarea corespunzătoare a dozei de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare. Funcția renală, ECG inclusiv intervalul QT și starea clinică a pacientului trebuie de asemenea monitorizate îndeaproape.

Ajustarea dozelor trebuie realizată în funcție de situația fiecărui pacient în parte. Poate fi necesară reducerea imediată a dozei la momentul inițierii tratamentului (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inhibitorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus subterapeutice și, de aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

Inductori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă cu inductori ai CYP3A4 poate scădea concentrațiile sanguine de tacrolimus, ceea ce poate crește riscul rejețului de alogrefă. Se recomandă evitarea administrării de inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicină, fenitoină, carbamazepină) concomitent cu tacrolimus. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, este necesară monitorizarea frecventă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, începând cu primele zile de administrare concomitentă, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, pentru ajustarea corespunzătoare a dozelor de tacrolimus, dacă este cazul, în vederea menținerii unei expuneri sistemice similare. Funcția grefei trebuie, de asemenea, monitorizată îndeaproape (vezi pct. 4.5).

În mod similar, întreruperea administrării inductorilor CYP3A4 poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, având ca rezultat concentrații sanguine de tacrolimus supraterapeutice. De aceea, se recomandă ca pacientul să fie atent monitorizat și supravegheat de un medic specialist în transplant.

Glicoproteina P

Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a tacrolimusului cu medicamente care inhibă glicoproteina P, întrucât poate apărea o creștere a concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului. Concentrațiile sanguine ale tacrolimusului și starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizate. Poate fi necesară o ajustare a dozei de tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Preparatele din plante

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

Alte interacțiuni

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

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

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

Vaccinarea

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

Nefrotoxicitatea

Tacrolimus poate duce la insuficiență a funcției renale la pacienții post-transplant. Insuficiența renală acută fără intervenție activă poate evolua spre insuficiență renală cronică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece poate fi necesară reducerea dozei de tacrolimus. Riscul de nefrotoxicitate poate crește atunci când tacrolimus este administrat concomitent cu medicamente asociate cu nefrotoxicitate (vezi pct. 4.5). Se recomandă evitarea administrării de tacrolimus concomitent cu medicamente cunoscute a avea efect nefrototoxic. Atunci când administrarea concomitentă nu poate fi evitată, concentrația sanguină minimă de tacrolimus și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape și, dacă apare nefrotoxicitate, trebuie avută în vedere reducerea dozelor.

Tulburări gastro-intestinale

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

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

Afecțiuni cardiace

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

Afecțiuni limfoproliferative sau maligne

La pacienții tratați cu tacrolimus s-a raportat apariția de afecțiuni limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB) (vezi pct. 4.8). O asociere de imunosupresoare cum sunt anticorpii antilinfocitari (de exemplu basiliximab, daclizumab) administrați concomitent crește riscul de apariție a afecțiunilor limfoproliferative asociate cu VEB. La pacienții cu antigenul capsidic viral (ACV) VEB-negativ s-a raportat un risc crescut de apariție a afecțiunilor limfoproliferative. De aceea, la acest grup de pacienți, serologia antigenului capsidic viral al virusului Epstein-Barr (ACV-VEB) trebuie stabilită înaintea începerii tratamentului cu Advagraf. Se recomandă monitorizarea cu atenție a ACV-PCR în cursul tratamentului. Pozitivarea VEB-PCR poate persista luni de zile și nu este *per se*

un indicator al afecțiunii limfoproliferative sau al limfomului.

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

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

Infecții, inclusiv infecții oportuniste

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

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

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

Tulburări oculare

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

Aplazia eritrocitară pură

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

Grupe speciale de pacienți

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

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

Excipienți

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

Cerneala de inscripționare a capsulelor de Advagraf conține lecitină din soia. La pacienții cu hipersensibilitate la arahide sau la soia trebuie evaluat raportul între riscul de apariție și severitatea

hipersensibilității și beneficiul administrării Advagraf. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni metabolice

Tacrolimusul disponibil pe cale sistemică este metabolizat hepatic de către CYP3A4. Există și dovezi ale metabolizării gastrointestinale, de către CYP3A4, în peretele intestinal. Utilizarea concomitentă a unor medicamente sau preparate din plante cunoscute pentru efectul lor inhibitor sau inductor asupra CYP3A4 poate influența metabolizarea tacrolimusului, crescând sau scăzând, prin urmare, concentrațiile sanguine ale acestuia. În mod similar, întreruperea administrării acestor medicamente sau preparate din plante poate influența rata de metabolizare a tacrolimusului, și, prin urmare, concentrațiile sanguine de tacrolimus.

Studiile farmacocinetice au arătat că aceste creșteri ale concentrațiilor sanguine de tacrolimus observate în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4 sunt în principal rezultatul creșterii biodisponibilității orale a tacrolimusului, pe baza inhibării metabolizării la nivel gastrointestinal. Efectele asupra clearance-ului hepatic sunt mai puțin pronunțate.

Dacă se administrează concomitent substanțe care pot influența metabolizarea prin CYP3A, se recomandă cu insistență monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, sub supravegherea unui medic specialist în transplant, precum și monitorizarea funcției grefei, a intervalului QT prelungit (prin ECG), a efectelor la nivel renal și a altor reacții adverse, inclusiv neurotoxicitate, cu ajustarea corespunzătoare sau întreruperea administrării dozei de tacrolimus, pentru menținerea unei expuneri similare (vezi pct. 4.2 și 4.4). În mod similar, pacienții trebuie atent monitorizați atunci când tacrolimus este utilizat concomitent cu mai multe substanțe care pot influența CYP3A4, având în vedere faptul că efectele expunerii la tacrolimus pot fi amplificate sau scăzute.

Medicamentele care influențează tacrolimus sunt prezentate în tabelul de mai jos. Exemplele de interacțiuni cu alte medicamente nu sunt complete sau exhaustive. Prin urmare, este necesară studierea atentă a etichetei fiecărui medicament administrat concomitent cu tacrolimus, pentru informații referitoare la calea de metabolizare și modalitățile de interacțiune, potențialele riscuri și măsurile specifice care trebuie luate în cazul administrării concomitente.

Medicamente care au efect asupra tacrolimus

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Grepfrut sau suc de grepfrut	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și poate crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) [vezi pct 4.4].	Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut
Ciclosporină	Poate crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive.	Utilizarea simultană a ciclosporinei și tacrolimusului trebuie evitată [vezi pct. 4.4].

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Medicamente cunoscute a fi nefrotoxice sau neurotoxice: aminoglicozide, inhibitori de girază, vancomicină, sulfametoxazol + trimetoprim, AINS, ganciclovir, aciclovir, amfotericină B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet</p>	<p>Pot crește efectele nefrotoxice sau neurotoxice ale tacrolimusului</p>	<p>Se recomandă evitarea administrării concomitente de tacrolimus cu medicamente cunoscute a fi nefrotoxice. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se monitorizează funcția renală și alte reacții adverse și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.</p>
<p>Inhibitori puternici ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, telitromicină, troleandomicină, claritromicină, josamicină), inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir, saquinavir), inhibitori de protează HVC (de exemplu, telaprevir, boceprevir și combinația de ombitasvir și paritaprevir cu ritonavir, atunci când este utilizată cu și fără dasabuvir), nefazodonă, potențatorul farmacocinetic cobicistat și inhibitorii tirozin kinazei idelalisib, ceritinib. S-au observat, de asemenea, interacțiuni puternice cu antibioticul macrolid eritromicină.</p>	<p>Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, nefrotoxicitate, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT), ceea ce implică necesitatea unei monitorizări atente [vezi pct. 4.4].</p> <p>O creștere rapidă și bruscă a concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea, chiar și la 1-3 zile de la administrarea concomitentă, în pofida faptului că doza de tacrolimus a fost prompt redusă. Expunerea globală la tacrolimus poate crește > 5 ori. Când sunt administrate concomitent combinații cu ritonavir, expunerea la tacrolimus poate crește > 50 ori. Aproape toți pacienții pot necesita o reducere a dozei de tacrolimus și poate fi necesară, de asemenea, întreruperea temporară a administrării de tacrolimus. Efectul asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate persista mai multe zile după încetarea administrării concomitente.</p>	<p>Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, nu poate fi evitată, se va lua în considerare omiterea dozei de tacrolimus în ziua în care este inițiată administrarea unui inhibitor puternic al CYP3A4. Se reia administrarea de tacrolimus a doua zi, la o doză redusă, pe baza concentrațiilor sanguine de tacrolimus. Modificările dozei și/sau frecvenței de administrare trebuie realizate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după caz, în funcție de concentrațiile sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului (începând cu primele zile de administrare concomitentă), monitorizate pe parcursul acestuia și re-evaluate la și după terminarea utilizării de inhibitor CYP3A4. După terminarea administrării, doza și frecvența administrării adecvate de tacrolimus trebuie să fie ghidate de concentrațiile sanguine de tacrolimus. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.</p>

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A4: agenți antifungici (de exemplu, fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), antibiotice macrolide (de exemplu, azitromicină), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, nifedipină, nicardipină, diltiazem, verapamil), amiodaronă, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazol, medicamentele antivirale pentru VHC elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir, medicamentul antiviral pentru CMV letermovir și inhibitorii tirozin kinazei nilotinib, crizotinib, imatinib, precum și preparatele din plante (chinezești) care conțin extracte de <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) [vezi pct. 4.4]. Poate apărea o creștere rapidă a concentrației sanguine de tacrolimus.</p>	<p>Se monitorizează frecvent concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral, începând din primele zile de administrare concomitentă. Dacă este necesar, se reduce doza de tacrolimus [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.</p>
<p><i>In vitro</i> s-a demonstrat că următoarele substanțe sunt potențiali inhibitori ai metabolizării tacrolimusului: bromocriptină, cortizon, dapsonă, ergotamină, gestoden, lidocaină, mefenitoină, midazolam, nilvadipină, noretisteronă, chinidină, tamoxifen</p>	<p>Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT) [vezi pct. 4.4].</p>	<p>Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se reduce doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.</p>

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inductori puternici ai CYP3A4: rifampicină, fenitoină, carbamazepină, apalutamidă, enzalutamidă, mitotan sau sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet. [vezi pct. 4.4]. Efectul maxim asupra concentrațiilor sanguine de tacrolimus poate apărea în decurs de 1-2 săptămâni de la începutul administrării concomitente. Efectul poate persista 1-2 săptămâni după terminarea tratamentului.	Se recomandă evitarea administrării concomitente. Dacă acest lucru nu poate fi evitat, pacienții ar putea necesita o creștere a dozei de tacrolimus. Modificările dozei de tacrolimus trebuie efectuate individual, pentru fiecare pacient în parte și ajustate după cum este necesar, pe baza concentrațiilor sanguine minime de tacrolimus, care trebuie evaluate la începutul tratamentului, monitorizate frecvent pe parcursul acestuia (începând cu primele zile) și re-evaluate la și după terminarea administrării de inductor al CYP3A4. După terminarea administrării inductorului CYP3A4 doza de tacrolimus trebuie ajustată treptat. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Inductori moderați ai CYP3A4: metamizol, fenobarbital, izoniazidă, rifabutină, efavirenz, etravirină, nevirapină; inductori slabi ai CYP3A4: flucloxacilină	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet [vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se crește doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Canabidiol (inhibitor de gp-P)	Au existat raportări ale creșterii concentrațiilor sanguine ale tacrolimusului în timpul utilizării concomitente a tacrolimusului cu canabidiol. Acest lucru poate fi determinat de inhibarea glicoproteinei P la nivel intestinal, ducând la biodisponibilitatea crescută a tacrolimusului.	Tacrolimusul și canabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, monitorizând cu atenție reacțiile adverse. Se vor monitoriza concentrațiile sanguine minime ale tacrolimusului și se va ajusta doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2 și 4.4].
Medicamente cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatiche, de exemplu: AINS, anticoagulante orale sau antidiabetice orale	Tacrolimus se leagă extensiv de proteinele plasmatiche. Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni cu alte substanțe active cunoscute a avea o afinitate crescută față de proteinele plasmatiche.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2].

Medicament/Clasa sau denumirea substanței	Efectul interacțiunii medicamentoase	Recomandări privind administrarea concomitentă
Agenți prokinetici: metoclopramidă, cimetidină și hidroxid de magneziu-aluminiu	Pot crește concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de reacții adverse grave (de exemplu, neurotoxicitate, prelungire a intervalului QT).	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Trebuie monitorizate îndeaproape funcția renală, ECG pentru prelungirea intervalului QT și alte reacții adverse.
Dozele de întreținere de corticosteroizi	Pot scădea concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și crește riscul de rejet[vezi pct. 4.4].	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar [vezi pct. 4.2]. Se monitorizează îndeaproape funcția grefei.
Doze mari de prednisolon sau metilprednisolon	Pot afecta concentrațiile sanguine de tacrolimus (creștere sau scădere) atunci când sunt administrate în tratamentul rejetului acut.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar.
Terapie cu medicamente cu acțiune antivirală directă (DAA)	Poate influența farmacocinetica tacrolimusului, din cauza modificărilor funcției hepatice care au loc în timpul terapiei DAA, asociate clearance-ului virusului hepatitic. Poate apărea o scădere a concentrației sanguine de tacrolimus. Cu toate acestea, potențialul de inhibare a CYP3A4 al unor medicamente DAA poate contracara acest efect sau duce la creșterea concentrațiilor sanguine de tacrolimus.	Se monitorizează concentrațiile minime de tacrolimus în sângele integral și se ajustează doza de tacrolimus, dacă este necesar, pentru a asigura eficacitate și siguranță continuă.

Deoarece tratamentul cu tacrolimus poate fi asociat cu hiperpotasemie sau poate accentua o hiperpotasemie preexistentă, trebuie evitat aportul crescut de potasiu sau administrarea de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, amilorid, triamteren sau spironolactonă) (vezi pct. 4.4). Se impune prudență atunci când tacrolimus se administrează concomitent cu alte medicamente care cresc valoarea potasemiei, cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, similar cu amilorid. Se recomandă monitorizarea atentă a valorii potasemiei.

Efectul tacrolimusului asupra metabolizării altor medicamente

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

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclosporinei este crescut când se administrează concomitent cu tacrolimus. În plus, pot apărea și efecte nefrotoxice sinergice/aditive. De aceea, nu se recomandă

administrarea asociată a ciclosporinei și a tacrolimus și se impune prudență când se administrează tacrolimus la pacienții cărora li s-a administrat anterior ciclosporină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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

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

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

Infecții și infestări

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

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

Tumori benigne, maligne și nespecificate

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

Tulburări hematologice și limfatice

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

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost observate reacții alergice și anafilactoide la pacienții aflați în tratament cu tacrolimus (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

rare: hirsutism

Tulburări metabolice și de nutriție

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

Tulburări psihice

foarte frecvente: insomnie
frecvente: confuzie și dezorientare, depresie, simptome de anxietate, halucinații și

tulburări mintale, dispoziție depresivă, tulburări și afecțiuni ale stării de dispoziție, coșmaruri
mai puțin frecvente: tulburări psihotice

Tulburări ale sistemului nervos

foarte frecvente: cefalee, tremor
frecvente: convulsii determinate de tulburări ale sistemului nervos, tulburări ale stării de conștiență, neuropatie periferică, amețeli, parestezii și disestezii, afectarea scrisului
mai puțin frecvente: encefalopatie, hemoragii la nivelul sistemului nervos central și accidente vasculare cerebrale, comă, afectare a vorbirii și a limbajului, paralizii și pareze, amnezie
rare: hipertonie
foarte rare: miastenie
cu frecvență necunoscută: sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)

Tulburări oculare

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

Tulburări acustice și vestibulare

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

Tulburări cardiace

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

Tulburări vasculare

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

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

Tulburări gastro-intestinale

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

Tulburări hepatobiliare

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

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

Tulburări ale aparatului genital și sânului

mai puțin frecvente: dismenoree și hemoragie uterină

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

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

Investigații diagnostice

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

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

cazuri, a fost necesară trecerea la o imunosupresie alternativă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

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

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

Transplant hepatic

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

Transplant renal

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

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

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

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

Transplant pulmonar

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

Un alt studiu randomizat a cuprins 66 de pacienți tratați cu tacrolimus față de 67 de pacienți tratați cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,025 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,15 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus de 10 până la 20 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 83%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 71%, în cel cu ciclosporină, iar rata de supraviețuire la doi ani a fost de 76% și, respectiv, de 66%. Episoadele de rejet acut la 100 de

pacienți- zile au fost numeric mai puține în grupul tratat cu tacrolimus (0,85 episoade) decât în cel tratat cu ciclosporină (1,09 episoade). Bronșiolita obliterantă a apărut la 21,7% dintre pacienții din grupul tratat cu tacrolimus, comparativ cu 38,0% dintre cei din grupul tratat cu ciclosporină ($p = 0,025$). Un număr semnificativ mai mare de subiecți tratați cu ciclosporină ($n = 13$) a necesitat înlocuirea acesteia cu tacrolimus, decât numărul celor tratați cu tacrolimus, care au necesitat trecerea la tratamentul cu ciclosporină ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580). Într-un alt studiu, desfășurat în două centre, 26 de pacienți au fost repartizați randomizat în grupul tratat cu tacrolimus față de 24 de pacienți în grupul tratat cu ciclosporină. Inițial, tacrolimus a fost administrat intravenos, în perfuzie continuă, în doză de 0,05 mg/kg și zi, iar oral, în doză de 0,1-0,3 mg/kg și zi, cu ajustarea dozelor pentru menținerea unor concentrații minime de tacrolimus între 12 și 15 ng/ml. Supraviețuirea pacienților la un an post-transplant a fost de 73,1%, în lotul tratat cu tacrolimus, și de 79,2%, în cel cu ciclosporină. Perioada fără episoade de rejet acut a fost mai lungă în lotul tratat cu tacrolimus la 6 luni (57,7% față de 45,8%) și la un an post-transplant (50% față de 33,3%).

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

Transplantul pancreatic

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

Transplantul intestinal

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Hipromeloză
Etilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu.

Capsula:

Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Laurilsulfat de sodiu
Gelatină.

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

Lecitină (soia)
Simeticonă
Oxid roșu de fer (E172)
Hidroxipropilceluloză.

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea ambalajului din aluminiu: 1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

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

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Mărimea ambalajului: 30, 50 și 100 capsule cu eliberare prelungită în blistere sau 30×1, 50×1 și 100×1 capsule cu eliberare prelungită în blistere perforate cu doză unică.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Având în vedere efectele imunosupresoare ale tacrolimusului, în timpul preparării trebuie evitată inhalarea sau contactul direct cu pielea sau mucoasele al formelor farmaceutice injectabile, a pulberii sau granulelor conținute de medicamentele cu tacrolimus. În cazul unui astfel de contact, se spală pielea și se clătește ochiul sau ochii afectați.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 Leiden Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

EU/1/07/387/001

EU/1/07/387/002

EU/1/07/387/009

EU/1/07/387/014

EU/1/07/387/015

EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

EU/1/07/387/003

EU/1/07/387/004

EU/1/07/387/005

EU/1/07/387/006

EU/1/07/387/017

EU/1/07/387/018

EU/1/07/387/019

EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

EU/1/07/387/011

EU/1/07/387/012

EU/1/07/387/013

EU/1/07/387/021

EU/1/07/387/022

EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 aprilie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 aprilie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Advagraf 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

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

Blister Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

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

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

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Advagraf 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

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

BLISTER Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Advagraf 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

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

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Advagraf 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

BLISTER Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

O dată pe zi.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

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

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

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită
Tacrolimus
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

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

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Astellas Pharma Europe B.V.

O dată pe zi.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Advagraf 0,5 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 1 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 3 mg capsule cu eliberare prelungită

Advagraf 5 mg capsule cu eliberare prelungită

Tacrolimus

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Advagraf și pentru ce se utilizează

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

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

Advagraf este utilizat la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Advagraf

Nu utilizați Advagraf

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

Atenționări și precauții

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

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

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

Vă rugăm să evitați folosirea preparatelor din plante, de exemplu a celor care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau a oricăror alte preparate din plante, întrucât acestea pot afecta eficacitatea și doza de Advagraf de care aveți nevoie. Dacă nu sunteți sigur(ă), adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua orice produse sau preparate din plante.

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

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

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

Precauții de manipulare:

În timpul preparării trebuie evitat contactul direct cu orice parte a corpului, precum pielea sau ochii, sau inhalarea soluțiilor pentru injecție, a pulberii sau granulelor conținute de medicamentele cu tacrolimus. În cazul unui astfel de contact, spălați pielea și ochii.

Copii și adolescenți

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

Advagraf împreună cu alte medicamente

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

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

În cazul în care trebuie să vă consulte un alt medic, în afara medicului specialist în transplant, spuneți medicului respectiv că luați tacrolimus. Poate fi necesar ca medicul curant să se consulte cu medicul dumneavoastră specialist în transplant, în cazul în care trebuie să luați un alt medicament care poate să crească sau să scadă concentrația de tacrolimus din sânge.

Concentrațiile Advagraf din sânge pot fi modificate de celelalte medicamente pe care le luați, iar concentrațiile din sânge ale acelor medicamente pot fi influențate de Advagraf, fiind necesară întreruperea administrării, creșterea sau scăderea dozei de Advagraf.

La unii pacienți s-a înregistrat creșterea concentrației de tacrolimus din sânge în timpul administrării altor medicamente. Acest lucru poate duce la reacții adverse grave, precum probleme cu rinichii, probleme ale sistemului nervos și tulburări ale ritmului cardiac (vezi pct. 4).

Efectul asupra concentrației de Advagraf din sânge poate apărea foarte repede după începerea utilizării unui alt medicament, prin urmare, este necesară monitorizarea continuă frecventă a concentrației de Advagraf din sânge în primele zile de la începerea tratamentului cu un alt medicament și monitorizarea frecventă pe parcursul tratamentului cu medicamentul respectiv.

Alte medicamente pot cauza scăderea concentrațiilor de tacrolimus din sânge, ceea ce ar putea crește riscul de respingere a organului transplantat. Vă rugăm să vă adresați medicului în mod special dacă luați sau ați luat recent medicamente cum sunt:

- medicamente antifungice și antibiotice, în special cele cunoscute sub denumirea de macrolide, utilizate în tratamentul infecțiilor, de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, telitromicină, eritromicină, claritromicină, josamicină, azitromicină, rifampicină, rifabutină, izoniazidă și flucloxacilină
- letermovir, utilizat pentru a preveni bolile cauzate de CMV (citomegalovirus uman)
- inhibitori de protează (de exemplu ritonavir, nelfinavir, saquinavir), medicamentul potențator cobicistat și comprimatele în combinație sau inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază (efavirenz, etravirină, nevirapină) utilizați în tratamentul infecției cu HIV
- inhibitori de protează (de exemplu telaprevir, boceprevir, asocierea ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir, elbasvir/grazoprevir și glecaprevir/pibrentasvir) utilizați în tratamentul hepatitei cu virus C
- nilotinib și imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamidă, enzalutamidă sau mitotan (utilizați în tratamentul anumitor tipuri de cancer)
- acid micofenolic, utilizat pentru a suprima sistemul imunitar pentru a preveni respingerea transplantului
- medicamente utilizate pentru tratamentul ulcerului gastric și a bolii de reflux acid (de exemplu omeprazol, lansoprazol sau cimetidină)
- antiemetice, utilizate pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor (de exemplu metoclopramidă)
- cisapridă sau antiacidul pe bază de hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, utilizate pentru tratamentul senzației de arsură în capul pieptului
- contraceptive orale sau alte tratamente hormonale cu etinilestradiol, tratamente hormonale cu danazol
- medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor cardiace (de exemplu nifedipină, nicardipină, diltiazem și verapamil)
- medicamente anti-aritmice (amiodaronă) utilizate pentru controlul aritmiei (bătăi neregulate ale inimii)
- medicamente cunoscute sub denumirea de „statine”, utilizate în tratamentul valorilor crescute ale colesterolului și trigliceridelor
- carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, folosite pentru tratamentul epilepsiei
- metamizol, folosit pentru tratamentul durerii și febrei
- corticosteroizii prednisolon și metilprednisolon, aparținând clasei corticosteroizi utilizați pentru tratamentul inflamațiilor sau pentru supresia sistemului imunitar al organismului (de exemplu în rejetul de organ transplantat).
- nefazodona, utilizată pentru tratamentul depresiei
- preparate din plante conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*) sau extracte din *Schisandra sphenanthera*
- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat pentru hepatita C. Medicamentul folosit pentru hepatita C poate modifica funcția ficatului și poate afecta concentrațiile de tacrolimus din sânge. Concentrația de tacrolimus din sânge poate scădea sau crește în timpul administrării medicamentelor prescrise pentru hepatita C. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze îndeaproape concentrația de tacrolimus din sânge și să ajusteze în mod corespunzător doza de Advagraf după începerea tratamentului pentru hepatita C.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau dacă este nevoie să utilizați ibuprofen (administrat pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii), antibiotice (cotrimoxazol, vancomicină, antibiotice aminoglicozidice cum ar fi gentamicină) amfotericină B (utilizată pentru tratamentul infecțiilor fungice) sau antivirale (utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale, de exemplu aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet). Acestea pot agrava problemele renale sau nervoase dacă sunt administrate simultan cu Advagraf.

De asemenea, trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Advagraf luați suplimente de potasiu sau anumite diuretice care economisesc potasiul folosite pentru

tratamentul insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale sau afecțiunilor renale (de exemplu amilorid, triamteren, sau spironolactonă) sau antibioticele trimetoprim sau cotrimoxazol care pot crește valorile potasiului din sânge, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, de exemplu, ibuprofen) folosite pentru tratamentul febrei, inflamației și durerii, anticoagulante (care fluidifică sângele) sau antidiabetice orale.

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

Advagraf împreună cu alimente și băuturi

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

Sarcina și alăptarea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Advagraf conține lactoză, sodiu și lecitină (din soia)

Advagraf conține lactoză (glucide din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Cerneala de inscripționare a capsulelor de Advagraf conține lecitină din soia. Dacă sunteți alergic la alune sau la soia, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Advagraf

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

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

Doza inițială pentru prevenirea rejetului organului transplantat va fi determinată de medic în funcție de greutatea corporală. Doza inițială imediat după transplant variază în general în intervalul

0,10 mg – 0,30 mg pe kg greutate corporală și zi

în funcție de organul transplantat. Atunci când se tratează rejetul pot fi utilizate aceleași doze.

Doza depinde de starea generală și de celelalte medicamente imunosupresoare administrate simultan. După începerea tratamentului cu Advagraf se vor face frecvent recoltări de sânge pentru

analize necesare pentru stabilirea dozei corecte de către medicul dumneavoastră. După aceea, va fi necesară efectuarea periodică a analizelor de sânge pentru stabilirea dozei corecte și pentru ajustarea acesteia din când în când. Medicul va reduce, de obicei, doza de Advagraf după stabilizarea stării clinice.

Medicul vă va explica exact câte capsule să luați.

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

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

Dacă luați mai mult Advagraf decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Advagraf

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

Dacă încetați să luați Advagraf

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

Unele infecții ar putea fi grave sau letale și pot include infecții cauzate de bacterii, virusuri, fungi, paraziți sau alte infecții.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar semne ale unei infecții care includ:

- Febră, tuse, dureri în gât, senzație de slăbiciune sau stare generală de rău
- Pierderi de memorie, dificultăți de gândire, dificultăți la mers sau pierdere a vederii - acestea pot fi determinate de o infecție gravă, foarte rară, la nivelul creierului, care poate fi letală (leucoencefalopatie multifocală progresivă sau LMP)

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

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă aveți sau suspectați că aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

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

- Perforație gastro-intestinală: dureri abdominale puternice însoțite sau nu de alte simptome, cum ar fi frisoane, febră, greață sau vărsături.
- Insuficiență a organului transplantat.
- Vedere încețoșată.

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

- Sindrom uremic hemolitic, o afecțiune cu următoarele simptome: scădere a cantității de urină eliminate sau lipsa eliminării urinei (insuficiență renală acută), oboseală extremă, îngălbenire a pielii sau a ochilor (icter) și vânătăi sau sângerări anormale și semne de infecție.

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

- Purpură trombotică trombocitopenică (sau PTT), o afecțiune caracterizată prin febră și hemoragii sub piele (vânătăi), care pot să apară sub forma unor puncte roșii, cu sau fără senzație de oboseală extremă, confuzie, colorare a pielii sau a albului ochilor în galben (icter), cu simptome de insuficiență renală acută (urinare redusă sau absentă).
- Necroliză epidermică toxică: eroziuni și vezicule la nivelul pielii sau mucoaselor, umflături roșii pe piele, care se pot desprinde de pe părți mari de corp.
- Orbire.

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

- Sindrom Stevens-Johnson: senzație dureroasă la nivelul pielii pe tot corpul, care nu poate fi explicată, umflare a feței, afectare severă cu apariția de vezicule (bășici) pe piele, în gură, la nivelul ochilor, organelor genitale, urticarie, umflare a limbii, erupție pe piele de culoare roșie sau violacee, care se răspândește, exfoliere a pielii.
- Torsada vârfurilor: modificarea frecvenței bătăilor inimii, însoțită sau nu de simptome, cum sunt durere în piept (angină), leșin, vertij sau greață, palpitații (senzația de bătăi neregulate ale inimii) și dificultăți la respirație.

Reacții adverse grave - cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale și protozoarice): diaree prelungită, febră și dureri în gât.
- Au fost raportate tumori benigne și maligne în urma tratamentului, ca urmare a imunosupresiei.
- Au fost raportate cazuri de aplazie eritocitară pură (scăderea foarte marcată a numărului de celule roșii în sânge), anemie hemolitică (scădere a numărului de celule roșii în sânge, din cauza faptului că sunt distruse mai repede decât în mod normal, însoțită de senzație de oboseală) și neutropenie febrilă (scădere a numărului unui anumit tip de globule albe din sânge care combat infecția, însoțită de febră). Nu este cunoscută frecvența de apariție a acestor reacții adverse. Este posibil să nu aveți niciun simptom sau, în funcție de severitatea afecțiunii, puteți prezenta: oboseală, apatie, paloare anormală a pielii, greutate la respirație, amețeli, durere de cap, durere în piept și senzație de rece la nivelul mâinilor și picioarelor.
- Cazuri de agranulocitoză (scădere importantă a numărului de celule albe în sânge, însoțită de apariția de ulcerații în gură, febră și infecții). Este posibil să nu aveți niciun simptom, dar puteți prezenta febră apărută brusc, frisoane și durere în gât.
- Reacții alergice și anafilactice cu următoarele simptome: erupție și prurit (mâncărimi) apărute brusc (urticarie), umflare a mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului (ceea ce ar putea cauza dificultăți la înghițire sau respirație) și puteți avea o senzație de leșin.
- Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR): durere de cap, confuzie, tulburări de dispoziție, convulsii și tulburări de vedere. Acestea ar putea fi simptome ale unei boli cunoscute sub denumirea de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă, care a fost raportată la unii dintre pacienții tratați cu tacrolimus.
- Neuropatie optică (anomalie a nervului optic): probleme cu vederea, cum ar fi vederea încețoșată, modificări ale percepției culorilor, dificultăți în a vedea detaliile sau restricționarea câmpului vizual.

De asemenea, după administrarea Advagraf, pot să apară următoarele reacții adverse și pot fi grave:

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

- Creștere a concentrației de glucoză din sânge, diabet zaharat, creșterea concentrației de potasiu din sânge
- Dificultăți la adormire

- Tremurături, dureri de cap
- Creștere a tensiunii arteriale
- Valori anormale ale testelor funcției ficatului
- Diaree, greață
- Probleme cu rinichii

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

- Reducere a numărului de celule din sânge (trombocite, celule roșii sau albe din sânge), creștere a numărului de globule albe din sânge, modificări ale numărului de globule roșii (observate în analizele de sânge)
- Scădere a concentrației de magneziu, fosfat, potasiu, calciu sau sodiu din sânge, încărcare lichidiană, creștere a concentrației de acid uric sau de lipide în sânge, scădere a poftei de mâncare, creștere a acidității sanguine, alte modificări ale sărurilor sanguine (observate în analizele de sânge)
- Simptome de anxietate, confuzie și dezorientare, depresie, tulburări de dispoziție, coșmaruri, halucinații și tulburări mintale
- Convulsii, tulburări ale stării de conștiință, furnicături și amorțeli (uneori dureroase) la nivelul mâinilor și picioarelor, amețeli, afectare a capacității de a scrie, tulburări ale sistemului nervos
- Creștere a sensibilității la lumină, afecțiuni ale ochilor
- Țiuțuri în urechi
- Reducere a fluxului de sânge în vasele de la nivelul inimii, bătaii mai rapide ale inimii
- Sângerare, astupare parțială sau completă a vaselor de sânge, reducere a tensiunii arteriale
- Scurtare a respirației, modificări ale țesuturilor din plămâni, acumulare de lichid în jurul plămânilor, inflamare a faringelui, tuse, simptome asemănătoare gripei
- Inflamații sau ulcere care determină dureri abdominale sau diaree, sângerare la nivelul stomacului, inflamații sau ulcere în gură, acumulare de lichid în burtă, vărsături, dureri abdominale, indigestie, constipație, flatulență, balonare, scaune moi, probleme la nivelul stomacului
- Afecțiuni la nivelul canalului biliar, îngălbenire a pielii determinată de probleme ale ficatului, leziuni la nivelul țesutului hepatic și inflamație a ficatului
- Mâncărime, erupții pe piele, cădere a părului, acnee, transpirație abundentă
- Dureri articulare, dureri la nivelul membrelor, dureri de spate și picioare, spasme musculare
- Diminuare a funcției rinichilor, reducere a producerii de urină, urinare dificilă sau dureroasă
- Slăbiciune generală, febră, acumulare de lichide în organism, dureri și disconfort, creșterea concentrației enzimei fosfatază alcalină în sânge, creștere în greutate, perturbarea percepției temperaturii

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

- Modificări ale coagulării sângelui, scădere a numărului tuturor tipurilor de celule sanguine (observate la analizele de sânge)
- Deshidratare
- Concentrație redusă a proteinelor sau a glucozei în sânge, creșterea concentrației fosfatului în sânge
- Comă, sângerări cerebrale, accident vascular cerebral, paralizie, tulburări cerebrale, tulburări ale vorbirii și limbajului, probleme de memorie
- Opacizare a cristalinelor
- Afectare a auzului
- Bătăi neregulate ale inimii, oprire a bătăilor inimii, scădere a performanței inimii, afectarea mușchiului inimii, mărire a mușchiului inimii, bătaii mai puternice ale inimii, modificări pe ECG, frecvență a bătăilor inimii și puls anormale
- Apariție de cheaguri de sânge în venele membrelor, șoc
- Respirație dificilă, afecțiuni de tract respirator, astm bronșic
- Ocluzie intestinală, creșterea concentrației amilazelor în sânge, refluxul conținutului gastric în gât, evacuare întârziată a stomacului
- Inflamația pielii, senzație de arsură la expunerea la lumina soarelui
- Afectare articulară

- Imposibilitatea de a urina, menstruație dureroasă și sângerare menstruală anormală
- Insuficiență multiplă de organ, simptome asemănătoare gripei, creșterea sensibilității la căldură și la frig, senzație de apăsare în piept, nervozitate sau sentiment de anormalitate, creșterea concentrației enzimei lactat dehidrogenază în sângele dumneavoastră, scădere în greutate

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Advagraf

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Advagraf după data de expirare înscrisă pe ambalaj după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Utilizați toate capsulele cu eliberare prelungită în termen de 1 an de la deschiderea pungii din aluminiu.

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Advagraf

- Substanța activă este tacrolimus.
Fiecare capsulă de Advagraf 0,5 mg conține tacrolimus 0,5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Advagraf 1 mg conține tacrolimus 1 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Advagraf 3 mg conține tacrolimus 3 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă de Advagraf 5 mg conține tacrolimus 5 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: Hipromeloză, etilceluloză, lactoză, stearat de magneziu

Învelișul capsulei: Dioxid de titan (E 171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), laurilsulfat de sodiu, gelatină
Cerneala de inscripționare: Shellac, lecitină (din soia), simeticonă, oxid roșu de fer (E172), hidroxipropil celuloză.

Cum arată Advagraf și conținutul ambalajului

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținător al Autorizației de Punere pe Piață

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

Producător

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a

deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα Τηλ: +30 210 8189900

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg Astellas Pharma

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

Magyarország Astellas Pharma

Kft. Tel.: + 36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +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 Farma 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 0495/96/92

Slovenija

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

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

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

Latvija

Biocodex SIA

Tel: + 371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited

Free call from Northern Ireland: 0800 783
5018

International number: +353 (0)1 4671555

Acest prospect a fost revizuit în

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