

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, <DEL(DEI) RICHIEDENTE(I)>, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI NONCHÉ IN NORVEGIA E IN ISLANDA**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>&lt;Nome di fantasia&gt; &lt;Nome&gt;</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Austria	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Austria	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograft	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograft	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograft	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Belgio	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograft	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Cipro	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cipro	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Cipro	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cipro	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Cipro	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Cipro	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Repubblica Ceca	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Repubblica Ceca	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Repubblica Ceca	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Repubblica Ceca	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Repubblica Ceca	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Germania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Germania	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Germania	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Danimarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Danimarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Danimarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Danimarca	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale

Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Grecia	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Grecia	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Spagna	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spagna	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spagna	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spagna	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Spagna	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spagna	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale

Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Finlandia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Francia	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Ungheria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Ungheria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Ungheria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale

Ungheria	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irlanda	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italia	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso

Lussemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograft	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograft	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograft	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograft	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Paesi Bassi	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Paesi Bassi	Prograft	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Paesi Bassi	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Paesi Bassi	Prograft	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Paesi Bassi	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Paesi Bassi	Prograft	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Paesi Bassi	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Paesi Bassi	Prograft	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Norvegia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Norvegia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale

Norvegia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Norvegia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Polonia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Portogallo	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portogallo	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portogallo	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portogallo	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale

Portogallo	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portogallo	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Slovacchia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Slovacchia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Slovacchia	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Germania	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Slovenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenia	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Slovenia	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slovenia	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale

Svezia	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Danimarca	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso
Regno Unito	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Regno Unito	Prograf	0,5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Regno Unito	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Regno Unito	Prograf	1 mg	Capsula rigida	Uso orale
Regno Unito	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Regno Unito	Prograf	5 mg	Capsula rigida	Uso orale
Regno Unito	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Regno Unito	Prograf	5 mg/ml	Concentrato per soluzione per infusione	Uso endovenoso

## **ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO/DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PROGRAF/PROGRAFT CAPSULE RIGIDE E CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE

Poiché il prodotto originale Prograf e le denominazioni associate non hanno il medesimo riassunto delle caratteristiche del prodotto nei vari Stati membri dell'Unione europea e a fronte delle divergenze delle decisioni nazionali, si è reso necessario armonizzare detto riassunto delle caratteristiche del prodotto per Prograf e denominazioni associate in tutta l'Unione europea.

La società Fujisawa GmbH, per conto di tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (cfr. allegato I), ha presentato una richiesta di armonizzazione ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali Prograf e denominazioni associate 0,5, 1 e 5 mg capsule rigide (uso orale) e Prograf e denominazioni associate 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione (uso endovenoso).

Gli aspetti qualitativi non formano parte della presente procedura d'arbitrato. Tuttavia, sono stati esaminati i seguenti aspetti relativi all'efficacia e alla sicurezza:

- Aspetti relativi all'efficacia

#### Trapianto di rene

L'efficacia di tacrolimus nel trapianto di rene è stata esaminata in una serie di studi e di regimi diversi; tacrolimus può essere considerato al giorno d'oggi un'opzione terapeutica ben consolidata, sia per l'immunosoppressione primaria sia come terapia di salvataggio.

Il numero di bambini coinvolti nelle sperimentazioni cliniche è scarso; esiste tuttavia anche uno studio pediatrico controllato (con microemulsione di ciclosporina e in combinazione con corticosteroidi e azatioprina) randomizzato di sei mesi. Un ostacolo all'indicazione pediatrica renale, tuttavia, è la mancanza di dati di lungo termine. La questione dovrebbe quindi essere trattata come richiesta di follow-up.

#### Trapianto di cuore negli adulti

Tacrolimus si è imposto come alternativa alla ciclosporina per l'immunosoppressione nel trapianto di cuore, sulla base soprattutto di una lunga esperienza con il medicinale in diversi centri in Europa e negli USA. I dati provenienti da "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT, Registro della società internazionale per il trapianto di cuore e polmone) confermano i risultati dello studio pilota del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel trapianto di cuore primario nonché i risultati di una serie di piccoli studi monocentrici aperti, randomizzati e non. Sulla base di questi dati l'efficacia di tacrolimus appare sufficientemente dimostrata.

Nel trattamento del rigetto acuto il regime terapeutico con tacrolimus ha dimostrato di produrre un grading di rigetto all'esame istologico biptico dell'endomiocardio significativamente migliorato o la risoluzione del rigetto. Come prevedibile, la maggior parte dei dati che supportano questa indicazione sono di tipo retrospettivo. Ma in uno scenario in cui il ritrapianto o il decesso si profila come l'esito probabile prevale un atteggiamento più liberale verso l'indicazione.

#### Trapianto di cuore nei pazienti pediatrici

I dati sul trapianto cardiaco nei bambini sono scarsi, per il limitato numero di trapianti eseguiti ogni anno. La relazione annuale dell'ISHLT pertanto offre informazioni importanti sulla pratica del trapianto di cuore nei pazienti pediatrici. Come si evince dai dati pubblicati e dalla relazione annuale dell'ISHLT, tacrolimus può sostituire la ciclosporina come terapia immunosoppressiva primaria.

Nel trattamento del rigetto acuto il regime terapeutico con tacrolimus ha dimostrato di produrre un grading di rigetto all'esame istologico biptico dell'endomiocardio significativamente migliorato o la risoluzione del rigetto. Come prevedibile, la maggior parte dei dati che supportano questa indicazione sono di tipo retrospettivo. Ma in uno scenario in cui il trapianto o il decesso si profila come l'esito probabile prevale un atteggiamento più liberale verso l'indicazione.

### Trapianto di fegato

Da numerose sperimentazioni cliniche di piccole dimensioni e da alcune di dimensioni moderate provengono dati consistenti che tacrolimus è un immunosoppressivo di mantenimento efficace se utilizzato nell'ambito di un regime multiagente. Nei confronti testa a testa con la ciclosporina sembra avere un modesto vantaggio in termini di efficacia. Questa ipotesi è anche confortata dal maggior numero di pazienti che necessitano di una terapia di salvataggio passando da ciclosporina a tacrolimus che non viceversa. Sembrerebbe appropriato riconoscere la situazione di fatto, che vede l'impiego di tacrolimus come immunosoppressivo nel trapianto di fegato come terapia sia primaria che di salvataggio, e accordare un'adeguata indicazione terapeutica.

### Altri allotrapianti (polmone, pancreas e intestino)

Vengono forniti dosaggi raccomandati per la terapia di rigetto, riferita ad "altri allotrapianti". Questi dosaggi raccomandati per il trapianto di polmone, di pancreas e di intestino si basano su una esperienza clinica prospettica limitata.

Sono state introdotte alcune modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, soprattutto per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche (4.1) e la sezione sulla posologia e il modo di somministrazione (4.2).

Inoltre, nelle sezioni relative alle avvertenze speciali e alle precauzioni d'impiego (4.4), alle interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione (4.5), sono stati introdotti i dati sulla farmacologia clinica.(5.2)

- Aspetti relativi alla sicurezza

La banca dati sulla sicurezza per tacrolimus è frammentata e incerta. Le sperimentazioni cliniche condotte per le indicazioni diverse dal trapianto di fegato e rene non avevano dimensioni apprezzabili e sembrano state guidate dal ricercatore piuttosto che dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Di dimensioni moderate sono state anche le sperimentazioni condotte per il trapianto di fegato e di rene.

Degna di nota è la probabile maggiore propensione di tacrolimus e ciclosporina a provocare intolleranza al glucosio e diabete mellito clinicamente manifesto.

Le conseguenze dell'immunosoppressione protratta nel lungo termine (infezioni e neoformazioni) possono aumentare con il tempo, ma questo aspetto non è stato considerato. Sono state fornite soltanto descrizioni aneddotiche di pazienti isolati o un numero limitato di pazienti con indicazioni per trapianti di organi diversi. Il profilo della sicurezza nel lungo termine di tacrolimus non è stato studiato in maniera sistematica.

Sono state introdotte alcune modifiche alle diverse sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto. La sezione relativa alle controindicazioni (4.3) è rimasta invariata. Nella sezione relativa a gravidanza ed allattamento (4.6) la formulazione è stata modificata per conferire maggior chiarezza al testo e per uniformare la sezione stessa con le linee guida del riassunto delle caratteristiche del prodotto. Le incoerenze tra la sezione 4.6 (Gravidanza ed allattamento) e la sezione 5.3 (Dati preclinici

di sicurezza) sono state corrette e sono state inserite maggiori informazioni sulla fertilità maschile. La sezione sugli effetti indesiderati (4.8) è stata adeguata alle linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto. La classificazione e la terminologia sono state uniformate alle classi sistemico-organiche MedDRA.

### **Considerazioni sul rapporto rischi/benefici**

Sulla base della documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici di Prograf e denominazioni associate sia favorevole nei seguenti casi:

- profilassi del rigetto di trapianto nei pazienti sottoposti ad allotrapianto di fegato, rene o cuore;
- trattamento del rigetto di allotrapianto in pazienti refrattari ad altri medicinali immunosoppressori;

Le principali divergenze individuate all'avvio della procedura di deferimento sono state eliminate.

### **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO/DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

Considerato che,

- scopo del deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto;
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichetta e il foglietto illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, di cui figurano nell'allegato III del parere del CHMP per Prograf e denominazioni associate il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichetta e il foglietto illustrativo (cfr. allegato I).

**ALLEGATO III**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO <MODIFICATO>  
<DEL PAESE DI RIFERIMENTO>**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5 mg capsule rigide  
Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1 mg capsule rigide  
Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

*[completare con i dati nazionali]*

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Trattamento del rigetto resistente al trattamento con altri prodotti medicinali immunosoppressivi.

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

La terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed attrezzato. La prescrizione del prodotto medicinale così come le modifiche della terapia immunosoppressiva in corso devono essere effettuate soltanto da medici con provata esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e del paziente trapiantato.

#### **Considerazioni generali**

Il dosaggio iniziale raccomandato, presentato qui di seguito, deve servire soltanto come indicazione generale. Il dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto> deve essere sempre individualmente adattato in base ai segni clinici di rigetto e alla tollerabilità del singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito per le concentrazioni ematiche di valle raccomandate). Se sono evidenti segni clinici di rigetto deve essere presa in considerazione una variazione del regime di immunosoppressione.

<Nome (di fantasia) del prodotto> può essere somministrato per via endovenosa o per via orale. Generalmente è possibile iniziare con la somministrazione orale; se necessario somministrando il contenuto della capsula sospeso in acqua mediante sonda nasogastrica.

Nella fase iniziale del periodo postoperatorio <Nome (di fantasia) del prodotto> viene normalmente somministrato in associazione ad altri farmaci immunosoppressivi. La dose di <Nome (di fantasia) del prodotto> può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto.

#### **Modo di somministrazione**

Si consiglia di dividere la dose orale giornaliera totale in due somministrazioni separate (ad es., mattino e sera). Le capsule devono essere assunte immediatamente dopo la rimozione dal blister. Le capsule devono essere assunte con un liquido (preferibilmente acqua).

Per un assorbimento ottimale, generalmente le capsule devono essere assunte a stomaco vuoto o almeno 1 ora prima oppure 2–3 ore dopo i pasti. (vedere paragrafo 5.2).

## **Durata della terapia**

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

## **Dosaggi raccomandati – Trapianto di Fegato**

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con <Nome (di fantasia) del prodotto> deve cominciare con 0,10 – 0,20 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,01 -0,05 mg/kg/die.

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

Deve essere somministrata una dose orale pari a 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es., mattina e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die.

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

Le dosi di <Nome (di fantasia) del prodotto> vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. E' possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

### Terapia antirigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni di tossicità (ad esempio eventi avversi rilevanti - vedere paragrafo 4.8) potrebbe rendere necessaria la diminuzione della dose di <Nome (di fantasia) del prodotto>.

Per la conversione a <Nome (di fantasia) del prodotto>, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione orale primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a <Nome (di fantasia) del prodotto>, vedere paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti" al termine del presente paragrafo.

## **Dosaggi raccomandati – Trapianto di Rene**

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con <Nome (di fantasia) del prodotto> deve cominciare con 0,20 – 0,30 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,05-0,10 mg/kg/die.

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

Deve essere somministrata una dose orale iniziale pari a 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es., mattina e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,075-0,100 mg/kg/die.

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

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

### Terapia antirigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni

di tossicità (ad esempio eventi avversi rilevanti - vedere paragrafo 4.8) potrebbe rendere necessaria la diminuzione della dose di <Nome (di fantasia) del prodotto>.

Per la conversione a <Nome (di fantasia) del prodotto>, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a <Nome (di fantasia) del prodotto>, vedere paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti" al termine del presente paragrafo.

### **Dosaggi raccomandati – Trapianto di cuore**

#### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

<Nome (di fantasia) del prodotto> può essere usato in concomitanza con un'induzione con un anticorpo (che permette l'introduzione ritardata della terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> ) o in alternativa in pazienti clinicamente stabili senza induzione con un anticorpo.

Dopo l'induzione con l'anticorpo, la terapia per via orale con <Nome (di fantasia) del prodotto> deve cominciare con 0,075 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare entro 5 giorni dal termine dell'intervento chirurgico appena le condizioni cliniche del paziente si sono stabilizzate. Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,01-0,02 mg/kg/die.

Alcuni dati di letteratura menzionano quale strategia alternativa l'inizio della terapia orale con tacrolimus entro 12 ore dall'intervento chirurgico. Tale approccio terapeutico è riservato a pazienti che non hanno disfunzione d'organo (ad esempio insufficienza renale). In questo caso, una dose orale iniziale di tacrolimus da 2 a 4 mg per giorno è stata utilizzata in combinazione con micofenolato mofetile e corticosteroidi o in combinazione con sirolimus e corticosteroidi.

#### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

<Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpo nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cuore. In pazienti senza induzione con anticorpo, se la terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> viene iniziata per via endovenosa, la dose iniziale consigliata è di 0,03 – 0,05 mg/kg/die per infusione endovenosa continua per 24 ore con l'obiettivo di raggiungere livelli ematici di tacrolimus pari a 15 - 25 ng/ml. I pazienti devono poi essere trasferiti alla terapia orale appena le condizioni cliniche lo permettono. La prima dose di terapia orale deve essere di 0,30 mg/kg/die, cominciando 8 – 12 ore dopo la sospensione della terapia per via endovenosa. In seguito all'induzione con anticorpo, se la terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> viene iniziata per via orale, la dose iniziale consigliata deve essere di 0,10 – 0,30 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

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

Le dosi di <Nome (di fantasia) del prodotto> vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti del dosaggio.

#### Terapia antirigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali.

Nei pazienti adulti trasferiti alla terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>, una dose orale iniziale di 0,15 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

Nei pazienti pediatrici trasferiti alla terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>, una dose orale iniziale di 0,20-0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

Per informazioni sul trasferimento da ciclosporina a <Nome (di fantasia) del prodotto>, vedere paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti" al termine del presente paragrafo.

### **Dosaggi raccomandati – Terapia antirigetto, altri allotrapianti**

I dosaggi raccomandati per il trapianto di polmone, di pancreas e di intestino si basano su una esperienza clinica prospettica limitata. In pazienti sottoposti a trapianto di polmone <Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato a un dosaggio iniziale pari a 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas <Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato a un dosaggio

iniziale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino <Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato a un dosaggio iniziale pari a 0,3 mg/kg/die.

### **Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti**

#### Pazienti con compromissione epatica

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

#### Pazienti con compromissione renale

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

#### Pazienti pediatrici

In generale, i pazienti pediatrici richiedono dosi 1½ - 2 volte superiori a quelle degli adulti per raggiungere livelli ematici paragonabili.

#### Pazienti anziani

Attualmente i dati disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

#### Trasferimento da ciclosporina

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

### **Concentrazioni ematiche di valle raccomandate**

La dose deve essere principalmente basata sulla valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità di ogni singolo paziente.

Sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero, compreso un saggio immunoenzimatico semi-automatico microparticellare (MEIA), quale aiuto per ottimizzare il dosaggio. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo impiegato. Attualmente, nella pratica clinica, i livelli ematici di tacrolimus sono determinati con immunodosaggio su sangue intero. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando <Nome (di fantasia) del prodotto> viene somministrato per via orale, i livelli ematici di valle devono essere valutati dopo 12 ore circa dall'ultima somministrazione, appena prima della somministrazione successiva. La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché <Nome (di fantasia) del prodotto> è un prodotto medicinale a bassa clearance, possono essere necessari alcuni giorni prima che gli aggiustamenti della dose siano evidenti nei livelli ematici. I livelli ematici di valle devono essere controllati, nel primo periodo, circa due volte la settimana, poi periodicamente, durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati anche dopo ogni aggiustamento posologico, dopo eventuali variazioni del regime immunosoppressivo o dopo la contemporanea somministrazione di sostanze che possano alterare le concentrazioni ematiche di tacrolimus (vedere la paragrafo 4.5).

L'analisi degli studi clinici suggerisce che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo quando le concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml.

È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche.

Nella pratica clinica, nell'immediato post trapianto, i livelli ematici di valle sono generalmente compresi nell'intervallo tra i 5 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di fegato, e nell'intervallo tra i 10 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di rene e di cuore. Successivamente, durante la terapia di

mantenimento, le concentrazioni ematiche sono state generalmente comprese nell'intervallo tra i 5 - 15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a tacrolimus o ad altri macrolidi.  
Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

L'assunzione di preparazioni di origine vegetale che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni di origine vegetale devono essere evitate durante la terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> a causa del fatto che possono provocare la diminuzione della concentrazione di tacrolimus nel sangue e possono ridurre l'efficacia di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

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

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

In rari casi, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, dato che si sono manifestate principalmente in soggetti pediatrici in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volêmico ed edema. Analogamente i pazienti ad alto rischio, particolarmente i soggetti in età pediatrica e i soggetti altamente immunosoppressi, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente dopo tre mesi e poi dopo 9-12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, oppure il trasferimento al trattamento con un altro farmaco immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT ma attualmente non ci sono prove sostanziali che possa causare Torsades des pointes. Si raccomanda di usare cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT.

E' stata riportata, in alcuni pazienti trattati con <Nome (di fantasia) del prodotto>, la comparsa di malattie linfoproliferative associate ad infezione da EBV. I pazienti trasferiti al trattamento con <Nome (di fantasia) del prodotto> non devono ricevere un concomitante trattamento antilinfocitario. E' stato osservato che bambini molto piccoli (< 2 anni), EBV-VCA negativi, presentano un rischio maggiore di comparsa di malattie linfoproliferative. Pertanto, in questo gruppo di pazienti, prima di iniziare il trattamento con <Nome (di fantasia) del prodotto>, occorre indagare il quadro sierologico relativo all'EBV-VCA. Durante il trattamento si raccomanda un accurato controllo infettivologico con EBV-PCR. EBV-PCR positive possono persistere per mesi e non sono quindi di per sé indicative di malattie linfoproliferative o di linfoma.

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni metaboliche

Tacrolimus disponibile per via sistemica è metabolizzato dal sistema microsomiale epatico del CYP3A4. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte di CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di prodotti medicinali o di prodotti di origine vegetale notoriamente in grado di provocare una inibizione o una induzione di CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Si consiglia quindi di monitorare i livelli di ematici di tacrolimus quando sostanze in grado di alterare il metabolismo di CYP3A vengano utilizzate simultaneamente e di aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere il paragrafo 4.2 e 4.4).

##### Inibitori del metabolismo

In clinica le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir). L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione della dose di tacrolimus.

Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, iosamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo e nefazodone.

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

##### Induttori del metabolismo

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

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

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

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

Tacrolimus è noto quale inibitore di CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati da CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali.

L'emivita di ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda attenzione quando tacrolimus viene somministrato in pazienti precedentemente in trattamento con ciclosporina (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

È stato dimostrato che tacrolimus incrementa il livello ematico di fenitoina.

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

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

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

#### Altre interazioni che possono avere condotto a effetti clinicamente negativi

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

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

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

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

#### Considerazioni sul legame con le proteine

Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri prodotti medicinali noti per la grande affinità con le proteine plasmatiche (per esempio anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali).

### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

I dati nell'uomo hanno dimostrato che tacrolimus è in grado di attraversare la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto d'organo dimostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di effetti avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus in confronto ad altri medicinali immunosoppressivi. Non sono disponibili, ad oggi, ulteriori dati epidemiologici di rilievo. A causa della necessità di trattamento, tacrolimus può essere preso in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustificano il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione *in utero*, è consigliato il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali effetti avversi di tacrolimus (in particolare effetti renali). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimana) come anche di iperkaliemia nel neonato, la quale comunque si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli tacrolimus ha causato tossicità embrionale a dosi che hanno dimostrato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Nei ratti, tacrolimus ha prodotto modificazioni della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

I dati sull'uomo indicano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti negativi sul neonato, le madri in terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> non devono allattare.

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

Tacrolimus può causare disturbi visivi e neurologici. Questi disturbi possono accentuarsi nel caso di concomitante uso di <Nome (di fantasia) del prodotto> e di alcolici.

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Molte delle reazioni avverse di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono ad una riduzione della dose. La somministrazione orale sembra associata ad una minore incidenza di reazioni avverse rispetto all'impiego per via endovenosa. Le reazioni avverse di seguito riportate sono indicate in ordine di frequenza decrescente di comparsa: molto comune (> 1/10), comune (> 1/100, < 1/10), non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000, comprese segnalazioni isolate).

#### Infezioni e infestazioni

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

#### Neoplasie benigne, maligne e non specificate

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

#### Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

comune: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi, anomalie nell'ematocrito  
non comune: coagulopatie, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento, pancitopenia, neutropenia  
raro: porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia

#### Alterazioni del sistema immunitario

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

#### Alterazioni del sistema endocrino

Raro: irsutismo.

#### Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

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

#### Disturbi psichiatrici

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

#### Alterazioni del sistema nervoso

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

#### Disturbi oculari

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

#### Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

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

### Alterazioni cardiache

comune:	ischemia dell'arteria coronaria, tachicardia
non comune:	aritmie ventricolari e arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, aritmie sopraventricolari, palpitazioni, esami ECG alterati, esami del ritmo e frequenza cardiaca alterati
raro:	versamento pericardico
molto raro:	ecocardiogramma alterato

### Alterazioni del sistema vascolare

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

### Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

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

### Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

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

### Alterazioni del sistema epatobiliare

comune:	alterazioni della funzione epatica e degli enzimi epatici, colestasi e ittero, danno epatocellulare ed epatite, colangite
raro:	trombosi dell'arteria epatica, malattia venoocclusiva epatica
molto raro:	insufficienza epatica, stenosi del condotto biliare

### Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

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

### Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

comune:	artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti, dolore alla schiena
non comune:	artropatie

### Alterazioni renali e delle vie urinarie

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

### Disordini del sistema riproduttivo e della mammella

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

### Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

comune:	stati di astenia, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di disagio, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso, alterazione della percezione della temperatura corporea
non comune:	compromissione della funzionalità multi-organo, malattia simil influenzale, intolleranza alla temperatura, sensazione di oppressione toracica, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, aumento della lattato deidrogenasi ematica, perdita di peso
raro:	sete, lipotimia, costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera
molto raro:	aumento del tessuto adiposo

#### Lesioni, avvelenamento e complicazioni di procedure terapeutiche

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Esiste una limitata esperienza di sovradosaggio. Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale con sintomatologia che includeva: tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia, incremento dei livelli ematici di azoto ureico ed aumento delle concentrazioni sieriche di creatinina nonché incremento dei livelli di alanin-aminotransferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per <Nome (di fantasia) del prodotto>. In caso di sovradosaggio, si deve intervenire con misure generali di sostegno e con il trattamento sintomatico. A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche ed agli eritrociti, è prevedibile che tacrolimus non sia dializzabile. In singoli pazienti con elevati livelli plasmatici, l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre la concentrazione ematica. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressore macrolide, codice ATC: L04A A05

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

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

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

#### Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

<Nome (di fantasia) del prodotto> è ormai considerato un trattamento consolidato quale prodotto medicinale immunosoppressivo primario in seguito a trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressivo primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso, il profilo di tollerabilità in questi studi pubblicati è apparso essere simile a quello riportato negli studi a numerosità maggiore, dove tacrolimus è stato studiato quale trattamento

immunosoppressivo primario nel trapianto di fegato, rene e cuore. I risultati di efficacia degli studi a più alta numerosità in ciascuna indicazione sono riassunti di seguito:

#### Trapianto di polmone

L'analisi ad interim di un recente studio multicentrico ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus e con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua a un dosaggio compreso tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a un dosaggio compreso tra i 0,05 e i 0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dal trapianto è stata rilevata una incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (11,5% verso 22,6%) ed una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% verso 8,57%). La sopravvivenza a 1 anno è risultata essere dell'80,8% nel gruppo tacrolimus e dell'83% nel gruppo ciclosporina (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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

In un ulteriore studio che ha coinvolto due centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con tacrolimus mentre 24 pazienti al gruppo di trattamento con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die con successivi aggiornamenti di dose verso livelli ematici di valle compresi tra 12 e 15 ng/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata pari a 73,1% nel gruppo trattato con tacrolimus contro il 79,2% nel gruppo trattato con ciclosporina. La libertà dal rigetto acuto è risultata più alta nel gruppo tacrolimus a 6 mesi (57,7% contro 45,8%) e a 1 anno in seguito a trapianto di polmone (50% contro 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

#### Trapianto di pancreas

Uno studio multicentrico ha coinvolto 205 pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas, assegnati con randomizzazione al gruppo di trattamento con tacrolimus ( $n=103$ ) o con ciclosporina ( $n=102$ ). La dose iniziale di tacrolimus era pari a 0,2 mg/kg/die con aggiustamenti successivi del dosaggio verso livelli ematici di valle compresi tra 8 e 15 ng/ml entro il Giorno 5 e tra 5 e 10 ng/ml dopo il Mese 6. La sopravvivenza del pancreas a 1 anno era significativamente maggiore con tacrolimus: 91,3% contro 74,5% con ciclosporina ( $p < 0.0005$ ), mentre la sopravvivenza del trapianto di rene è risultata simile in entrambi i gruppi. In totale 34 pazienti hanno cambiato terapia passando dal trattamento con ciclosporina a quello con tacrolimus, mentre solo 6 pazienti del gruppo tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

#### Trapianto di intestino

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

i 15 ng/ml, e più recentemente l'irradiazione del trapianto sono stati considerati fattori che hanno contribuito a migliorare i risultati in questa indicazione nel tempo. (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Nell'uomo è stato dimostrato che tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. In seguito a somministrazione orale di <Nome (di fantasia) del prodotto> in capsule le concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) di tacrolimus nel sangue si ottengono in circa 1 – 3 ore. In alcuni pazienti tacrolimus sembra continuare ad essere assorbito per un periodo di tempo prolungato, evidenziando un profilo di assorbimento relativamente piatto. La biodisponibilità orale media di tacrolimus è compresa nell'intervallo del 20 %-25 %.

Dopo la somministrazione orale (0,30 mg/kg/die) a pazienti sottoposti al trapianto di fegato, le concentrazioni allo "steady state" di <Nome (di fantasia) del prodotto> vengono raggiunte in 3 giorni nella maggior parte dei pazienti.

Nei soggetti sani le capsule rigide di <Nome (di fantasia) del prodotto> da 0,5 mg, 1 mg e 5 mg si sono dimostrate bioequivalenti, quando somministrate a dosaggi equivalenti.

La velocità e il grado di assorbimento di tacrolimus sono aumentate in condizioni di digiuno. La presenza di cibo diminuisce sia la velocità, sia il grado di assorbimento di tacrolimus, con un effetto particolarmente evidente dopo un pasto ricco di grassi. L'effetto di un pasto ricco di carboidrati è meno pronunciato.

Nei pazienti trapiantati di fegato stabili la biodisponibilità orale di <Nome (di fantasia) del prodotto> è risultata ridotta se la somministrazione avveniva dopo un pasto con un contenuto moderato di grassi (34% di calorie). Si sono osservati diminuzione di AUC (27 %) e  $C_{max}$  (50 %) e aumento di  $t_{max}$  (173 %) nel sangue intero.

In uno studio su pazienti trapiantati di rene stabili ai quali veniva somministrato <Nome (di fantasia) del prodotto> immediatamente dopo una colazione di tipo continentale standard l'effetto sulla biodisponibilità orale era meno pronunciato. Si sono osservati diminuzione di AUC (da 2 a 12 %) e  $C_{max}$  (da 15 a 38 %) e aumento di  $t_{max}$  (da 38 a 80 %) nel sangue intero.

Il flusso di bile non influenza l'assorbimento di <Nome (di fantasia) del prodotto> .

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

### Distribuzione ed eliminazione

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

Nella circolazione sistemica tacrolimus si lega saldamente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma approssimativamente di 20:1. Nel plasma, tacrolimus è notevolmente legato (> 98.8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica ed alla glicoproteina acida  $\alpha$ -1.

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

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

L'emivita di tacrolimus è prolungata e variabile. Nei volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato risulta in media, rispettivamente, di 11,7 ore e di 12,4 ore, in confronto a quella pari a 15,6 ore nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene. L'incremento delle velocità di clearance contribuisce all'emivita più breve osservata nei soggetti trapiantati.

### Metabolismo e biotrasformazione

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

### Escrezione

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile per quanto riguarda la conta spermatica e la motilità, ridotte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.2 Incompatibilità**

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.3 Periodo di validità**

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

*[completare con i dati nazionali]*

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Trattamento del rigetto resistente al trattamento con altri prodotti medicinali immunosoppressivi.

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

La terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> richiede un attento monitoraggio da parte di personale adeguatamente qualificato ed attrezzato. La prescrizione del prodotto medicinale così come le modifiche della terapia immunosoppressiva in corso devono essere effettuate soltanto da medici con provata esperienza nella gestione della terapia immunosoppressiva e del paziente trapiantato.

#### **Considerazioni generali**

Il dosaggio iniziale raccomandato, presentato qui di seguito, deve servire soltanto come indicazione generale. Il dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto> deve essere sempre individualmente adattato in base ai segni clinici di rigetto e alla tollerabilità del singolo paziente, con l'ausilio del monitoraggio del livello ematico (vedere di seguito per le concentrazioni ematiche di valle raccomandate). Se sono evidenti segni clinici di rigetto deve essere presa in considerazione una variazione del regime di immunosoppressione.

<Nome (di fantasia) del prodotto> può essere somministrato per via endovenosa o per via orale.

Generalmente è possibile iniziare con la somministrazione orale; se necessario somministrando il contenuto della capsula sospeso in acqua mediante sonda nasogastrica.

Nella fase iniziale del periodo postoperatorio <Nome (di fantasia) del prodotto> viene normalmente somministrato in associazione ad altri farmaci immunosoppressivi. La dose di <Nome (di fantasia) del prodotto> può variare in base al regime immunosoppressivo prescelto.

#### **Modo di somministrazione**

Il concentrato deve essere utilizzato per infusione endovenosa solo previa diluizione con un veicolo idoneo (vedere paragrafo 6.6)

#### **Durata della terapia**

I pazienti devono passare dalla somministrazione per via endovenosa a quella per via orale non appena lo consentano le condizioni individuali. La terapia endovenosa non deve superare i 7 giorni.

## **Dosaggi raccomandati – Trapianto di Fegato**

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con <Nome (di fantasia) del prodotto> deve cominciare con 0,10 – 0,20 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare circa 12 ore dopo il termine dell'intervento chirurgico.

Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,01 -0,05 mg/kg/die.

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

Deve essere somministrata una dose orale pari a 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es., mattina e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die.

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

Le dosi di <Nome (di fantasia) del prodotto> vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. E' possibile in alcuni casi sospendere le terapie immunosoppressive concomitanti fino alla monoterapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti posologici.

### Terapia antirigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni di tossicità (ad esempio eventi avversi rilevanti - vedere paragrafo 4.8) potrebbe rendere necessaria la diminuzione della dose di <Nome (di fantasia) del prodotto>.

Per la conversione a <Nome (di fantasia) del prodotto>, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione orale primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a <Nome (di fantasia) del prodotto>, vedere paragrafo "Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti" al termine del presente paragrafo.

## **Dosaggi raccomandati – Trapianto di Rene**

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

La terapia per via orale con <Nome (di fantasia) del prodotto> deve cominciare con 0,20 – 0,30 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare entro le 24 ore dal termine dell'intervento chirurgico.

Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,05-0,10 mg/kg/die.

### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

Deve essere somministrata una dose orale iniziale pari a 0,30 mg/kg/die in due dosi separate (ad es., mattina e sera). Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,075-0,100 mg/kg/die.

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

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

### Terapia antirigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali. La comparsa di segni di tossicità (ad esempio eventi avversi rilevanti - vedere paragrafo 4.8) potrebbe rendere necessaria la diminuzione della dose di <Nome (di fantasia) del prodotto>.

Per la conversione a <Nome (di fantasia) del prodotto>, la terapia deve cominciare con una dose orale iniziale consigliata per l'immunosoppressione primaria.

Per informazioni sulla conversione da ciclosporina a <Nome (di fantasia) del prodotto>, vedere paragrafo “Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti” al termine del presente paragrafo.

### **Dosaggi raccomandati – Trapianto di cuore**

#### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti adulti

<Nome (di fantasia) del prodotto> può essere usato in concomitanza con un'induzione con un anticorpo (che permette l'introduzione ritardata della terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>) o in alternativa in pazienti clinicamente stabili senza induzione con un anticorpo.

Dopo l'induzione con l'anticorpo, la terapia per via orale con <Nome (di fantasia) del prodotto> deve cominciare con 0,075 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera). La somministrazione deve cominciare entro 5 giorni dal termine dell'intervento chirurgico appena le condizioni cliniche del paziente si sono stabilizzate. Se le condizioni cliniche del paziente non permettono la somministrazione orale, iniziare la terapia mediante infusione endovenosa continua per 24 ore con un dosaggio pari a 0,01-0,02 mg/kg/die. Alcuni dati di letteratura menzionano quale strategia alternativa l'inizio della terapia orale con tacrolimus entro 12 ore dall'intervento chirurgico. Tale approccio terapeutico è riservato a pazienti che non hanno disfunzione d'organo (ad esempio insufficienza renale). In questo caso, una dose orale iniziale di tacrolimus da 2 a 4 mg per giorno è stata utilizzata in combinazione con micofenolato mofetile e corticosteroidi o in combinazione con sirolimus e corticosteroidi.

#### Profilassi del rigetto del trapianto - pazienti pediatrici

<Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato con o senza induzione con anticorpo nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cuore. In pazienti senza induzione con anticorpo, se la terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> viene iniziata per via endovenosa, la dose iniziale consigliata è di 0,03 – 0,05 mg/kg/die per infusione endovenosa continua per 24 ore con l'obiettivo di raggiungere livelli ematici di tacrolimus pari a 15 - 25 ng/ml. I pazienti devono poi essere trasferiti alla terapia orale appena le condizioni cliniche lo permettono. La prima dose di terapia orale deve essere di 0,30 mg/kg/die, cominciando 8 – 12 ore dopo la sospensione della terapia per via endovenosa. In seguito all'induzione con anticorpo, se la terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> viene iniziata per via orale, la dose iniziale consigliata deve essere di 0,10 – 0,30 mg/kg/die somministrati in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

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

Le dosi di <Nome (di fantasia) del prodotto> vengono generalmente ridotte nel periodo post-trapianto. I miglioramenti clinici del paziente nel periodo post-trapianto possono modificare la farmacocinetica di tacrolimus con la necessità di ulteriori aggiustamenti del dosaggio.

#### Terapia antirigetto – pazienti adulti e pediatrici

Per controllare eventuali episodi di rigetto, sono stati utilizzati l'aumento del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, l'associazione di terapie supplementari a base di corticosteroidi e l'introduzione di brevi cicli di trattamento con anticorpi monoclonali/policlonali.

Nei pazienti adulti trasferiti alla terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>, una dose orale iniziale di 0,15 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

Nei pazienti pediatrici trasferiti alla terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto>, una dose orale iniziale di 0,20-0,30 mg/kg/die deve essere somministrata in due dosi separate (ad es., mattina e sera).

Per informazioni sul trasferimento da ciclosporina a <Nome (di fantasia) del prodotto>, vedere paragrafo “Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti” al termine del presente paragrafo.

### **Dosaggi raccomandati – Terapia antirigetto, altri allotrapianti**

I dosaggi raccomandati per il trapianto di polmone, di pancreas e di intestino si basano su una esperienza clinica prospettica limitata. In pazienti sottoposti a trapianto di polmone <Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato a un dosaggio iniziale pari a 0,10 – 0,15 mg/kg/die, in pazienti sottoposti a trapianto di pancreas <Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato a un dosaggio iniziale pari a 0,2 mg/kg/die e in pazienti sottoposti a trapianto di intestino <Nome (di fantasia) del prodotto> è stato utilizzato a un dosaggio iniziale pari a 0,3 mg/kg/die.

### **Aggiustamenti posologici in specifiche popolazioni di pazienti**

#### Pazienti con compromissione epatica

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

#### Pazienti con compromissione renale

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

#### Pazienti pediatrici

In generale, i pazienti pediatrici richiedono dosi 1½ - 2 volte superiori a quelle degli adulti per raggiungere livelli ematici paragonabili.

#### Pazienti anziani

Attualmente i dati disponibili non suggeriscono la necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti anziani.

#### Trasferimento da ciclosporina

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

### **Concentrazioni ematiche di valle raccomandate**

La dose deve essere principalmente basata sulla valutazione clinica del rigetto e sulla tollerabilità di ogni singolo paziente.

Sono disponibili vari test immunologici per determinare i livelli di tacrolimus nel sangue intero, compreso un saggio immunoenzimatico semi-automatico microparticellare (MEIA), quale aiuto per ottimizzare il dosaggio. Il confronto dei livelli ematici del singolo paziente con quelli pubblicati in letteratura deve essere fatto con attenzione e conoscenza del metodo impiegato. Attualmente, nella pratica clinica, i livelli ematici di tacrolimus sono determinati con immunodosaggio su sangue intero. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati nel periodo post-trapianto. Quando <Nome (di fantasia) del prodotto> viene somministrato per via orale, i livelli ematici di valle devono essere valutati dopo 12 ore circa dall'ultima somministrazione, appena prima della somministrazione successiva. La frequenza del monitoraggio dei livelli ematici si deve basare sulle esigenze cliniche. Poiché <Nome (di fantasia) del prodotto> è un prodotto medicinale a bassa clearance, possono essere necessari alcuni giorni prima che gli aggiustamenti della dose siano evidenti nei livelli ematici. I livelli ematici di valle devono essere controllati, nel primo periodo, circa due volte la settimana, poi periodicamente, durante la terapia di mantenimento. I livelli ematici di valle di tacrolimus devono essere monitorati anche dopo ogni aggiustamento posologico, dopo eventuali variazioni del regime immunosoppressivo o dopo la contemporanea somministrazione di sostanze che possano alterare le concentrazioni ematiche di tacrolimus (vedere la paragrafo 4.5).

L'analisi degli studi clinici suggerisce che la maggior parte dei pazienti può essere trattata con successo quando le concentrazioni ematiche di valle di tacrolimus vengono mantenute sotto i 20 ng/ml.

È necessario considerare le condizioni cliniche del paziente quando si interpretano le concentrazioni ematiche.

Nella pratica clinica, nell'immediato post trapianto, i livelli ematici di valle sono generalmente compresi nell'intervallo tra i 5 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di fegato, e nell'intervallo tra i 10 - 20 ng/ml nei pazienti trapiantati di rene e di cuore. Successivamente, durante la terapia di mantenimento, le concentrazioni ematiche sono state generalmente comprese nell'intervallo tra i 5 - 15 ng/ml nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene e cuore.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a tacrolimus o ad altri macrolidi.

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti. < da implementare a livello nazionale - in particolare olio di ricino poliossidrilato idrogenato o a composti strutturalmente correlati.>

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

L'assunzione di preparazioni di origine vegetale che contengano l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o altre preparazioni di origine vegetale devono essere evitate durante la terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> a causa del fatto che possono provocare la diminuzione della concentrazione di tacrolimus nel sangue e possono ridurre l'efficacia di tacrolimus (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

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

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

In rari casi, sono state osservate ipertrofia ventricolare o ipertrofia del setto, riportate come cardiomiopatie. Nella maggior parte dei casi esse si sono dimostrate reversibili, dato che si sono manifestate principalmente in soggetti pediatrici in presenza di livelli ematici di valle di tacrolimus molto più alti dei livelli massimi consigliati. Altri fattori ritenuti in grado di aumentare il rischio di queste condizioni cliniche includevano malattie cardiache preesistenti, uso di corticosteroidi, ipertensione, disfunzione renale o epatica, infezioni, sovraccarico volêmico ed edema. Analogamente i pazienti ad alto rischio, particolarmente i soggetti in età pediatrica e i soggetti altamente immunosoppressi, devono essere controllati con esami strumentali quali ecocardiografia o ECG prima e dopo il trapianto (ad esempio inizialmente dopo tre mesi e poi dopo 9-12 mesi). In caso di alterazioni, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di <Nome (di fantasia) del prodotto>, oppure il trasferimento al trattamento con un altro farmaco immunosoppressivo. Tacrolimus può causare il prolungamento dell'intervallo QT ma attualmente non ci sono prove sostanziali che possa causare Torsades des pointes. Si raccomanda di usare cautela nell'utilizzo del farmaco in pazienti con diagnosi o con sospetto di Sindrome Congenita del Prolungamento dell'Intervallo QT.

E' stata riportata, in alcuni pazienti trattati con <Nome (di fantasia) del prodotto>, la comparsa di malattie linfoproliferative associate ad infezione da EBV. I pazienti trasferiti al trattamento con <Nome (di fantasia) del prodotto> non devono ricevere un concomitante trattamento antilinfocitario. E' stato osservato che bambini molto piccoli (< 2 anni), EBV-VCA negativi, presentano un rischio maggiore di comparsa di malattie linfoproliferative. Pertanto, in questo gruppo di pazienti, prima di iniziare il trattamento con <Nome (di fantasia) del prodotto>, occorre indagare il quadro sierologico relativo all'EBV-VCA. Durante il trattamento si raccomanda un accurato controllo infettivologico con EBV-PCR. EBV-PCR positive possono persistere per mesi e non sono quindi di per sé indicative di malattie linfoproliferative o di linfoma.

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

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

<Nome (di fantasia) del prodotto> 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione ricostituito può causare irritazione al sito di iniezione se somministrato accidentalmente per via intra-arteriosa o perivasale.

[da implementare a livello nazionale]

<Nome (di fantasia) del prodotto> 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene olio di ricino poliossidrilato idrogenato ritenuto fattore scatenante di alcune reazioni anafilattoidi. È necessario usare quindi cautela nei pazienti a cui sono stati precedentemente somministrati, per via endovenosa o per infusione, preparati contenenti derivati dell'olio di ricino poliossidrilato idrogenato e nei pazienti con predisposizione allergica. Il rischio di anafilassi può essere ridotto con infusione lenta di <Nome (di fantasia) del prodotto> 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione ricostituito o con premedicazione a base di antiistaminico.

Si deve inoltre tenere in considerazione il contenuto di etanolo (638mg per ml) di <Nome (di fantasia) del prodotto> 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni metaboliche

Tacrolimus disponibile per via sistemica è metabolizzato dal sistema microsomiale epatico del CYP3A4. Inoltre, esistono prove di un metabolismo gastrointestinale da parte di CYP3A4 nella parete intestinale. L'uso concomitante di prodotti medicinali o di prodotti di origine vegetale notoriamente in grado di provocare una inibizione o una induzione di CYP3A4 può influire sul metabolismo di tacrolimus e quindi aumentarne o diminuirne il livello ematico. Si consiglia quindi di monitorare i livelli di ematici di tacrolimus quando sostanze in grado di alterare il metabolismo di CYP3A4 vengano utilizzate simultaneamente e di aggiustare la dose di tacrolimus in maniera appropriata per mantenere una costante esposizione a tacrolimus (vedere il paragrafo 4.2 e 4.4).

##### Inibitori del metabolismo

In clinica le seguenti sostanze hanno dimostrato di incrementare i livelli ematici di tacrolimus: sono state osservate forti interazioni con farmaci antifungini quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo, l'antibiotico macrolide eritromicina o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir). L'uso concomitante di tali sostanze può richiedere, nella quasi totalità dei pazienti, la diminuzione della dose di tacrolimus.

Interazioni più deboli sono state riscontrate con clotrimazolo, claritromicina, iosamicina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil, danazolo, etinilestradiolo, omeprazolo e nefazodone.

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

##### Induttori del metabolismo

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

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

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

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

Tacrolimus è noto quale inibitore di CYP3A4; quindi l'uso concomitante di tacrolimus con medicinali noti per essere metabolizzati da CYP3A4 può interferire con il metabolismo di tali medicinali.

L'emivita di ciclosporina aumenta in caso di contemporanea somministrazione di tacrolimus. Inoltre, si possono verificare effetti nefrotossici sinergici/additivi. Per questo motivo la somministrazione concomitante di ciclosporina e tacrolimus non è consigliata e si raccomanda attenzione quando

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

È stato dimostrato che tacrolimus incrementa il livello ematico di fenitoina.

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

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

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

#### Altre interazioni che possono avere condotto a effetti clinicamente negativi

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

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

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

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

#### Considerazioni sul legame con le proteine

Tacrolimus è ampiamente legato alle proteine plasmatiche. Devono essere considerate le possibili interazioni con altri prodotti medicinali noti per la grande affinità con le proteine plasmatiche (per esempio anti-infiammatori non steroidei, anticoagulanti orali oppure antidiabetici orali).

### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

I dati nell'uomo hanno dimostrato che tacrolimus è in grado di attraversare la placenta. I limitati dati disponibili in pazienti sottoposte a trapianto d'organo dimostrano che non c'è evidenza di un aumentato rischio di effetti avversi sul decorso e sull'esito della gravidanza durante il trattamento con tacrolimus in confronto ad altri medicinali immunosoppressivi. Non sono disponibili, ad oggi, ulteriori dati epidemiologici di rilievo. A causa della necessità di trattamento, tacrolimus può essere preso in considerazione nelle donne in gravidanza quando non esiste nessuna alternativa più sicura e quando i benefici percepiti giustifichino il rischio potenziale per il feto. In caso di esposizione *in utero*, è consigliato il monitoraggio del neonato per controllare i potenziali effetti avversi di tacrolimus (in particolare effetti renali). Esiste un rischio di parto prematuro (<37 settimana) come anche di iperkaliemia nel neonato, la quale comunque si normalizza spontaneamente.

Nei ratti e nei conigli tacrolimus ha causato tossicità embrionale a dosi che hanno dimostrato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Nei ratti, tacrolimus ha prodotto modificazioni della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

I dati sull'uomo indicano che tacrolimus viene escreto nel latte materno. Poiché non si possono escludere effetti negativi sul neonato, le madri in terapia con <Nome (di fantasia) del prodotto> non devono allattare.

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

Non pertinente.

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Molte delle reazioni avverse di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono ad una riduzione della dose. La somministrazione orale sembra associata ad una minore incidenza di reazioni avverse rispetto all'impiego per via endovenosa. Le reazioni avverse di seguito riportate sono indicate in ordine di frequenza decrescente di comparsa: molto comune (> 1/10), comune (> 1/100, < 1/10), non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000, comprese segnalazioni isolate).

#### Infezioni e infestazioni

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

#### Neoplasie benigne, maligne e non specificate

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

#### Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

comune: anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosi, anomalie nell'ematocrito  
non comune: coagulopatie, anomalie nelle prove di coagulazione e sanguinamento, pancitopenia, neutropenia  
raro: porpora trombotica trombocitopenica, ipoprotrombinemia

#### Alterazioni del sistema immunitario

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

#### Alterazioni del sistema endocrino

Raro: irsutismo.

#### Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

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

#### Disturbi psichiatrici

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

#### Alterazioni del sistema nervoso

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

### Disturbi oculari

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

### Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

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

### Alterazioni cardiache

comune: ischemia dell'arteria coronaria, tachicardia  
non comune: aritmie ventricolari e arresto cardiaco, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, ipertrofia ventricolare, aritmie sopraventricolari, palpitazioni, esami ECG alterati, esami del ritmo e frequenza cardiaca alterati  
raro: versamento pericardico  
molto raro: ecocardiogramma alterato

### Alterazioni del sistema vascolare

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

### Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino

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

### Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

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

### Alterazioni del sistema epatobiliare

comune: alterazioni della funzione epatica e degli enzimi epatici, colestasi e ittero, danno epatocellulare ed epatite, colangite  
raro: trombosi dell'arteria epatica, malattia venocclusiva epatica  
molto raro: insufficienza epatica, stenosi del condotto biliare

### Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

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

### Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

comune: artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti, dolore alla schiena  
non comune: artropatie

#### Alterazioni renali e delle vie urinarie

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

#### Disordini del sistema riproduttivo e della mammella

non comune: dismenorrea e sanguinamento uterino

#### Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

comune: stati di astenia, disturbi febbrili, edema, dolore e sensazione di disagio, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso, alterazione della percezione della temperatura corporea  
non comune: compromissione della funzionalità multi-organo, malattia simil influenzale, intolleranza alla temperatura, sensazione di oppressione toracica, sensazione di irrequietezza, sensazione di anormalità, aumento della lattato deidrogenasi ematica, perdita di peso  
raro: sete, lipotimia, costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera  
molto raro: aumento del tessuto adiposo

#### Lesioni, avvelenamento e complicazioni di procedure terapeutiche

comune: disfunzione da trapianto primario

### **4.9 Sovradosaggio**

Esiste una limitata esperienza di sovradosaggio. Sono stati riportati diversi casi di sovradosaggio accidentale con sintomatologia che includeva: tremori, cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia, incremento dei livelli ematici di azoto ureico ed aumento delle concentrazioni sieriche di creatinina nonché incremento dei livelli di alanin-aminotransferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per <Nome (di fantasia) del prodotto>. In caso di sovradosaggio, si deve intervenire con misure generali di sostegno e con il trattamento sintomatico. A causa dell'alto peso molecolare, della scarsa solubilità in acqua e dell'elevato legame alle proteine plasmatiche ed agli eritrociti, è prevedibile che tacrolimus non sia dializzabile. In singoli pazienti con elevati livelli plasmatici, l'emofiltrazione o la diafiltrazione sono state efficaci nel ridurre la concentrazione ematica. In caso di intossicazione conseguente a somministrazione orale, può essere di aiuto la lavanda gastrica e/o l'uso di adsorbenti (come carbone attivato), se assunti immediatamente dopo l'ingestione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressore macrolide, codice ATC: L04A A05

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

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

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

#### Risultati dai dati pubblicati in altri trapianti d'organo primari

<Nome (di fantasia) del prodotto> è ormai considerato un trattamento consolidato quale prodotto medicinale immunosoppressivo primario in seguito a trapianto di pancreas, polmone e intestino. In studi prospettici pubblicati tacrolimus è stato studiato quale immunosoppressivo primario in circa 175, 475 e 630 pazienti sottoposti rispettivamente a trapianto di polmone, di pancreas e di intestino. Nel complesso, il profilo di tollerabilità in questi studi pubblicati è apparso essere simile a quello riportato negli studi a numerosità maggiore, dove tacrolimus è stato studiato quale trattamento immunosoppressivo primario nel trapianto di fegato, rene e cuore. I risultati di efficacia degli studi a più alta numerosità in ciascuna indicazione sono riassunti di seguito:

#### Trapianto di polmone

L'analisi ad interim di un recente studio multicentrico ha valutato 110 pazienti assegnati con randomizzazione 1:1 a gruppi di trattamento con tacrolimus e con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio per infusione endovenosa continua a un dosaggio compreso tra 0,01 e 0,03 mg/kg/die mentre la terapia orale di tacrolimus è stata somministrata a un dosaggio compreso tra i 0,05 e i 0,3 mg/kg/die. Nel primo anno di trattamento dal trapianto è stata rilevata una incidenza inferiore di episodi di rigetto acuto nei pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina (11,5% verso 22,6%) ed una più bassa incidenza di rigetto cronico, la sindrome da bronchiolite obliterante (2,86% verso 8,57%). La sopravvivenza a 1 anno è risultata essere dell'80,8% nel gruppo tacrolimus e dell'83% nel gruppo ciclosporina (Treede et al., 3<sup>rd</sup> ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

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

In un ulteriore studio che ha coinvolto due centri, 26 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con tacrolimus mentre 24 pazienti al gruppo di trattamento con ciclosporina. Tacrolimus è stato somministrato all'inizio come infusione endovenosa continua a un dosaggio pari a 0,05 mg/kg/die mentre la terapia orale è stata somministrata a un dosaggio tra 0,1 e 0,3 mg/kg/die con successivi aggiornamenti di dose verso livelli ematici di valle compresi tra 12 e 15 ng/ml. La sopravvivenza a 1 anno è risultata pari a 73,1% nel gruppo trattato con tacrolimus contro il 79,2% nel gruppo trattato con ciclosporina. La libertà dal rigetto acuto è risultata più alta nel gruppo tacrolimus a 6 mesi (57,7% contro 45,8%) e a 1 anno in seguito a trapianto di polmone (50% contro 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

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

#### Trapianto di pancreas

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

passando dal trattamento con ciclosporina a quello con tacrolimus, mentre solo 6 pazienti del gruppo tacrolimus hanno richiesto una terapia alternativa (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### Trapianto di intestino

Esperienze cliniche pubblicate, derivate da un unico centro, sull'uso di tacrolimus per il trattamento primario in seguito al trapianto di intestino hanno dimostrato che il tasso di sopravvivenza attuariale di 155 pazienti (65 solo intestino, 75 fegato e intestino, e 25 multiviscerale) sottoposti a terapia con tacrolimus e prednisone era del 75% a 1 anno, del 54% a 5 anni, e del 42% a 10 anni. Nei primi anni di utilizzo del farmaco la dose iniziale di tacrolimus era pari a 0,3 mg/kg/die. I risultati sono continuamente migliorati con l'aumentare dell'esperienza clinica nel corso degli ultimi 11 anni. Una serie di innovazioni, quali le tecniche di rilevamento precoce delle infezioni da Epstein-Barr (EBV) e CMV, i fattori di crescita del midollo osseo, l'introduzione, in aggiunta, di daclizumab, antagonista dell'interleuchina 2, dosi iniziali più basse di tacrolimus con livelli di valle finali compresi tra i 10 e i 15 ng/ml, e più recentemente l'irradiazione del trapianto sono stati considerati fattori che hanno contribuito a migliorare i risultati in questa indicazione nel tempo. (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nell'uomo è stato dimostrato che tacrolimus può essere assorbito attraverso il tratto gastrointestinale. In seguito a somministrazione orale di <Nome (di fantasia) del prodotto> in capsule le concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) di tacrolimus nel sangue si ottengono in circa 1 – 3 ore. In alcuni pazienti tacrolimus sembra continuare ad essere assorbito per un periodo di tempo prolungato, evidenziando un profilo di assorbimento relativamente piatto. La biodisponibilità orale media di tacrolimus è compresa nell'intervallo del 20 %-25 %.

Dopo la somministrazione orale (0,30 mg/kg/die) a pazienti sottoposti al trapianto di fegato, le concentrazioni allo "steady state" di <Nome (di fantasia) del prodotto> vengono raggiunte in 3 giorni nella maggior parte dei pazienti.

Nei soggetti sani le capsule rigide di <Nome (di fantasia) del prodotto> da 0,5 mg, 1 mg e 5 mg si sono dimostrate bioequivalenti, quando somministrate a dosaggi equivalenti.

La velocità e il grado di assorbimento di tacrolimus sono aumentate in condizioni di digiuno. La presenza di cibo diminuisce sia la velocità, sia il grado di assorbimento di tacrolimus, con un effetto particolarmente evidente dopo un pasto ricco di grassi. L'effetto di un pasto ricco di carboidrati è meno pronunciato.

Nei pazienti trapiantati di fegato stabili la biodisponibilità orale di <Nome (di fantasia) del prodotto> è risultata ridotta se la somministrazione avveniva dopo un pasto con un contenuto moderato di grassi (34% di calorie). Si sono osservati diminuzione di AUC (27 %) e  $C_{max}$  (50 %) e aumento di  $t_{max}$  (173 %) nel sangue intero.

In uno studio su pazienti trapiantati di rene stabili ai quali veniva somministrato <Nome (di fantasia) del prodotto> immediatamente dopo una colazione di tipo continentale standard l'effetto sulla biodisponibilità orale era meno pronunciato. Si sono osservati diminuzione di AUC (da 2 a 12 %) e  $C_{max}$  (da 15 a 38 %) e aumento di  $t_{max}$  (da 38 a 80 %) nel sangue intero.

Il flusso di bile non influenza l'assorbimento di <Nome (di fantasia) del prodotto> .

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

### Distribuzione ed eliminazione

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

Nella circolazione sistemica tacrolimus si lega saldamente agli eritrociti, determinando un rapporto di distribuzione delle concentrazioni di sangue intero/plasma approssimativamente di 20:1. Nel plasma, tacrolimus è notevolmente legato (> 98.8%) alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina sierica ed alla glicoproteina acida  $\alpha$ -1.

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

Tacrolimus è una sostanza a bassa clearance. In volontari sani la clearance totale media (TBC) valutata sulle concentrazioni nel sangue intero è risultata di 2,25 l/h. Nei pazienti adulti trapiantati di fegato, rene e cuore, sono stati osservati rispettivamente valori di 4,1 l/ora, di 6,7 l/ora e di 3,9 l/ora. Nel trapianto di fegato i pazienti pediatrici presentano una TBC approssimativamente doppia di quella degli adulti. Fattori quali l'ematocrito e bassi livelli di proteine, che determinano un incremento della frazione non legata di tacrolimus, oppure l'incremento del metabolismo indotto dai corticosteroidi, sono considerati responsabili delle maggiori velocità di clearance osservate dopo il trapianto. L'emivita di tacrolimus è prolungata e variabile. Nei volontari sani l'emivita media nel sangue intero risulta di circa 43 ore. Nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a trapianto di fegato risulta in media, rispettivamente, di 11,7 ore e di 12,4 ore, in confronto a quella pari a 15,6 ore nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene. L'incremento delle velocità di clearance contribuisce all'emivita più breve osservata nei soggetti trapiantati.

#### Metabolismo e biotrasformazione

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

#### Escrezione

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

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

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

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

Nei ratti è stato osservato un effetto negativo di tacrolimus sulla fertilità maschile per quanto riguarda la conta spermatica e la motilità, ridotte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.2 Incompatibilità**

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.3 Periodo di validità**

*[completare con i dati nazionali]*

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

*[completare con i dati nazionali]*

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*[completare con i dati nazionali]*

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****ASTUCCIO DI CARTONE CAPSULE da 0,5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA***[completare con i dati nazionali]***3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI***[completare con i dati nazionali]***4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO***[completare con i dati nazionali]***5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Scad.: {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE***[completare con i dati nazionali]***10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*[completare con i dati nazionali]*

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

*[completare con i dati nazionali]*

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER CAPSULE da 0,5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5 mg capsule rigide  
*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*  
Tacrolimus

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**INVOLUCRO DI ALLUMINIO CAPSULE da 0,5 mg**

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

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

Usò orale.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

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

*[completare con i dati nazionali]*

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**ASTUCCIO DI CARTONE CAPSULE da 1 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

*[completare con i dati nazionali]*

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

*[completare con i dati nazionali]*

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

*[completare con i dati nazionali]*

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

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*[completare con i dati nazionali]*

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

*[completare con i dati nazionali]*

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER CAPSULE da 1 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1 mg capsule rigide  
*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*  
Tacrolimus

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**INVOLUCRO DI ALLUMINIO CAPSULE da 1 mg**

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

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

Uso orale.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

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

*[completare con i dati nazionali]*

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****ASTUCCIO DI CARTONE CAPSULE da 5 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA***[completare con i dati nazionali]***3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI***[completare con i dati nazionali]***4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO***[completare con i dati nazionali]***5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Scad.: {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE***[completare con i dati nazionali]***10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*[completare con i dati nazionali]*

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

*[completare con i dati nazionali]*

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER CAPSULE da 5 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**INVOLUCRO DI ALLUMINIO CAPSULE da 5 mg**

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

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg capsule rigide

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

Tacrolimus

Uso orale.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

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

*[completare con i dati nazionali]*

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**ASTUCCIO DI CARTONE 5 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*  
Tacrolimus

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

*[completare con i dati nazionali]*

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

*[completare con i dati nazionali]*

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

*[completare con i dati nazionali]*

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

Uso endovenoso.  
[Modo di somministrazione da completare con i dati nazionali]  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}  
Dopo la ricostituzione: *[completare con i dati nazionali]*

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

*[completare con i dati nazionali]*

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON**

**UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

*[completare con i dati nazionali]*

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

*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*

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

*[completare con i dati nazionali]*

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*[completare con i dati nazionali]*

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

*[completare con i dati nazionali]*

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA FIALA 5 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE**

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

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione  
*[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]*  
Tacrolimus  
Usa endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

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

*[completare con i dati nazionali]*

**6. ALTRO**

*[completare con i dati nazionali]*

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 0,5 mg capsule rigide

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 1 mg capsule rigide

Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg capsule rigide

**[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]**

Tacrolimus

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

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

1. Che cos'è <nome (di fantasia)> e a che cosa serve
2. Prima di prendere <nome (di fantasia)>
3. Come prendere <nome (di fantasia)>
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare <nome (di fantasia)>
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È <NOME (DI FANTASIA)> E A CHE COSA SERVE**

<Nome (di fantasia)> appartiene un gruppo di farmaci chiamati immunosoppressori. In seguito al trapianto d'organo (cioè di fegato, di rene, di cuore) il sistema immunitario del suo corpo cercherà di rigettare il nuovo organo. <Nome (di fantasia)> è utilizzato per controllare la risposta immunitaria del suo corpo mettendo quest'ultimo in condizione di accettare l'organo trapiantato.

<Nome (di fantasia)> è utilizzato spesso in associazione ad altri farmaci che anch'essi sopprimono il sistema immunitario.

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

## **2. PRIMA DI PRENDERE <NOME (DI FANTASIA)>**

### **Non prenda <Nome (di fantasia)>**

- Se è allergico (ipersensibile) a tacrolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti di <Nome (di fantasia)>.
- Se è allergico (ipersensibile) a qualsiasi antibiotico appartenete alla sottoclasse degli antibiotici macrolidi.

### **Faccia attenzione con <Nome (di fantasia)> soprattutto**

- Perché dovrà assumere <Nome (di fantasia)> ogni giorno finché ha bisogno di una azione immunosoppressiva per evitare il rigetto dell'organo che le è stato trapiantato. Si consiglia un contatto costante con il medico.
- Mentre sta prendendo <Nome (di fantasia)> il medico può richiederle di sottoporsi a una serie di esami (compresi quelli del sangue, delle urine, della funzionalità cardiaca, di controllo della

- vista e della funzionalità neurologica) di tanto in tanto. Tale procedura è abbastanza normale e aiuta il medico a decidere la dose più appropriata di <Nome (di fantasia)> per lei.
- Per favore non assuma rimedi origine vegetale, quali l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o qualsiasi altro prodotto di origine vegetale dal momento che esso può modificare l'efficacia e il dosaggio di <Nome (di fantasia)> che Lei necessita di ricevere. Se ha dei dubbi consulti per favore il medico prima di assumere qualsiasi prodotto o rimedio di origine vegetale.
  - Se ha dei problemi epatici o ha avuto una malattia che può aver danneggiato il fegato, è pregato di farlo presente al medico dal momento che potrebbe influenzare la dose di <Nome (di fantasia)> che deve assumere.
  - Se ha diarrea per più di un giorno, lo riferisca al medico, perché potrebbe essere necessario adattare la dose di <Nome (di fantasia)> che le viene somministrata.
  - Nell'ottica di un rischio potenziale di variazioni maligne a livello della pelle causate dalla terapia immunosoppressiva, dovrebbe limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV indossando vestiti che la proteggono e utilizzando uno schermo solare con un fattore ad alta protezione tutte le volte che si espone al sole e ai raggi UV.
  - Se necessita di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione, ne informi prima il medico. Il medico la consiglierà su come meglio procedere.

### **Assunzione di <Nome (di fantasia)> con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica e prodotti di origine vegetale.

I livelli ematici di <Nome (di fantasia)> possono essere influenzati da altri farmaci che lei sta prendendo e viceversa i livelli ematici dei medicinali che sta prendendo potrebbero essere variati dall'assunzione di <Nome (di fantasia)> cosa che potrebbe richiedere un aumento o una diminuzione nella dose di <Nome (di fantasia)>. In particolare, deve far presente al medico se assume o ha recentemente fatto uso di medicinali contenenti i seguenti principi attivi:

- medicinali antifungini e antibiotici, in particolare i cosiddetti antibiotici macrolidi, utilizzati per trattare le infezioni, quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, clotrimazolo, eritromicina, claritromicina, josamicina, e rimfapicina
- inibitori della proteasi HIV quali ritonavir
- la sostanza antiulcera omeprazolo
- trattamenti ormonali con etinilestradiolo (quali la pillola contraccettiva) o danazolo
- i medicinali per la pressione alta o per problemi cardiaci quali nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil
- medicinali noti come "statine" utilizzati per trattare colesterolo e trigliceridi alti
- i medicinali antiepilettici fenitoina o fenobarbital
- i corticosteroidi prednisolone o metilprednisolone
- l'antidepressivo nefazodone
- l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

<Nome (di fantasia)> non deve essere preso insieme a ciclosporina.

Il medico ha anche bisogno di sapere se lei sta assumendo integratori di potassio oppure diuretici potassio-risparmiatori (amiloride, triamterene o spironolattone), alcuni antidolorifici (i cosiddetti antinfiammatori non steroidei (FANS), ad esempio l'ibuprofene), gli anticoagulanti, o i farmaci assunti per via orale per la cura del diabete, mentre sta prendendo <Nome (di fantasia)>.

L'uso di ibuprofene, amfotericina B, farmaci antivirali (ad esempio aciclovir), può aggravare eventuali problemi renali o del sistema nervoso quando assunti insieme a <Nome (di fantasia)>.

### **Assunzione di <Nome (di fantasia)> con cibi e bevande**

Si consiglia di assumere <Nome (di fantasia)> a stomaco vuoto o almeno 1 ora prima oppure 2-3 ore dopo i pasti. Il pompelmo e il succo di pompelmo devono essere evitati durante l'utilizzo di <Nome (di fantasia)>.

### **Gravidanza e allattamento**

Se sta pianificando una gravidanza o sospetta di essere incinta, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.  
<Nome (di fantasia)> è escreto nel latte materno. E' perciò sconsigliato l'allattamento al seno durante la terapia con <Nome (di fantasia)>.

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

Non guidi e non usi strumenti o macchinari se avverte senso di instabilità o sonnolenza, oppure ha problemi a vedere in maniera chiara dopo aver assunto <Nome (di fantasia)>. Questi effetti sono resi più evidenti se <Nome (di fantasia)> viene assunto con bevande alcoliche.

## **3. COME PRENDERE <NOME (DI FANTASIA)>**

Prenda sempre <Nome (di fantasia)> seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

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

0,075-0,30 mg per kg di peso per giorno

in base all'organo trapiantato.

La sua dose dipende dalle sue condizioni generali e da quale altro medicinale immunosoppressivo lei sta assumendo. Le verranno richieste analisi del sangue su base regolare per poter determinare la dose corretta e per adattare tale dose di volta in volta. Il medico generalmente ridurrà la sua dose di <Nome (di fantasia)> una volta che la sua condizione si sia stabilizzata. Il medico le dirà esattamente quante capsule di prendere e ogni quanto.

<Nome (di fantasia)> deve essere assunto due volte al giorno per via orale, di solito al mattino e alla sera. Le capsule devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua. Non ingoiare l'essiccante contenuto nell'involucro di alluminio.

### **Se prende più <Nome (di fantasia)> di quanto deve**

Se ha assunto accidentalmente troppo <Nome (di fantasia)> contatti il medico o contatti immediatamente il Pronto Soccorso dell'ospedale a lei più vicino.

### **Se dimentica di prendere <Nome (di fantasia)>**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose singola.

Se ha dimenticato di prendere le capsule di <Nome (di fantasia)>, aspetti fino al momento della dose successiva, e poi continui come prima.

### **Se interrompe il trattamento con <Nome (di fantasia)>**

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

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, <Nome (di fantasia)> può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I possibili effetti indesiderati sono elencati secondo le seguenti categorie:

Gli effetti indesiderati molto comuni si verificano in più di un paziente su dieci.

Gli effetti indesiderati comuni si verificano in meno di un paziente su dieci ma in più di un paziente su cento.

Gli effetti indesiderati non comuni si verificano in meno di un paziente su cento ma in più di un paziente su mille.

Gli effetti indesiderati rari si verificano in meno di un paziente su mille ma in più di uno su diecimila.

Gli effetti indesiderati molto rari si verificano in meno di un paziente su diecimila.

<Nome (di fantasia)> riduce i meccanismi di difesa del suo corpo per impedirle di rigettare l'organo che le è stato trapiantato. Di conseguenza, il suo corpo è meno efficiente del solito nel combattere le infezioni. Quindi è probabile che sia più incline a contrarre infezioni rispetto al solito mentre è in terapia con <Nome (di fantasia)>.

Sono stati segnalati effetti gravi, comprese reazioni allergiche e anafilattoidi. E' stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni in seguito al trattamento con <Nome (di fantasia)> quale conseguenza dell' immunosoppressione.

#### Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

comune: riduzione nella conta delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi e globuli bianchi), aumento della conta dei globuli bianchi, anomalie nella conta dei globuli rossi

non comune: alterazioni dei processi di coagulazione, riduzione della conta di tutte le cellule del sangue

raro: piccole emorragie della pelle causate da coaguli del sangue

#### Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

molto comune: aumento dello zucchero nel sangue, diabete mellito, aumento del potassio nel sangue

comune: diminuzione del magnesio, del fosfato, del potassio, del calcio o del sodio nel sangue, sovraccarico di fluidi, aumento dell'acido urico o dei lipidi nel sangue, aumento dell'acidità nel sangue, altri cambiamenti nell'equilibrio salino del sangue

non comune: disidratazione, riduzione delle proteine o dello zucchero nel sangue, diminuzione dell'appetito, diminuzione del fosfato nel sangue

#### Disturbi psichiatrici

molto comune: difficoltà a dormire

comune: sintomi di ansietà, confusione e disorientamento, depressione, sbalzi d'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali

#### Alterazioni del sistema nervoso

molto comune: tremore, cefalea

comune: crisi convulsive, alterazioni della coscienza, formicolio e intorpidimento a livello delle estremità (mani e piedi) (a volte doloroso), senso di instabilità, compromessa capacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso

non comune: coma, emorragie cerebrali, infarto, paralisi, disordini cerebrali, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, problemi di memoria

raro: aumento della rigidità muscolare

molto raro: debolezza muscolare

#### Disturbi oculari

comune: visione sfocata, sensibilità alla luce, disturbi all'occhio

non comune: opacizzazione del cristallino

raro: cecità

#### Alterazioni dell'udito

comune: ronzii nell'orecchio

non comune: indebolimento dell'udito  
raro: sordità

#### Alterazioni cardiache

comune: riduzione del flusso sanguigno nei vasi, aumento del battito cardiaco  
non comune: battito irregolare, sospensione del battito, ridotta resa del cuore, disturbi del muscolo cardiaco, ispessimento del muscolo cardiaco, battito aumentato, ECG anomalo, ritmo e frequenza cardiaca alterati  
raro: raccolta di fluidi attorno al cuore  
molto raro: ecocardiogramma alterato

#### Alterazioni del sistema vascolare

molto comune: aumento della pressione sanguigna  
comune: sanguinamento, blocco completo o parziale dei vasi sanguigni, pressione sanguigna ridotta  
non comune: trombo in una vena degli arti, shock

#### Alterazioni dell'apparato respiratorio

comune: respiro affannoso, cambiamenti nel tessuto polmonare, raccolta di liquidi attorno al polmone, infiammazione della faringe, tosse, sintomi simil-influenzali  
non comune: difficoltà a respirare, disturbi dell'apparato respiratorio, asma  
raro: sindrome da mancanza acuta di respiro

#### Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

molto comune: diarrea, nausea  
comune: infiammazioni o ulcere che causano dolore addominale o diarrea, sanguinamento a livello dello stomaco, infiammazioni o ulcere nella bocca, accumulo di liquidi nello stomaco, vomito, dolore gastrointestinali e addominale, indigestione, costipazione, flatulenza, gonfiore, feci molli, problemi gastrici  
non comune: blocco intestinale, aumento dei livelli ematici dell'enzima amilasi, reflusso del contenuto dello stomaco nella gola, svuotamento gastrico ritardato  
raro: formazione di cisti nel pancreas

#### Alterazioni del fegato e della colecisti

comune: alterazioni della funzione epatica e degli enzimi epatici, ingiallimento della pelle dovuto a problemi epatici, danno del tessuto epatico e infiammazione del fegato  
raro: problemi di circolazione a livello epatico  
molto raro: insufficienza epatica, restringimento del condotto biliare

#### Alterazioni della cute

comune: prurito, rash, perdita di capelli, acne, aumentata sudorazione  
non comune: dermatite, sensazione di bruciore durante l'esposizione al sole  
raro: malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sugli occhi e sui genitali, aumento della presenza di peli

#### Disturbi alle ossa e alle articolazioni

comune: dolore alle articolazioni, agli arti o alla schiena, crampi muscolari  
non comune: dolore alle articolazioni

#### Alterazioni renali, delle vie urinarie e dei genitali

molto comune: problemi renali  
comune: insufficiente funzionalità renale, ridotta produzione di urine, minzione ridotta o dolorosa  
non comune: incapacità ad urinare, mestruazioni dolorose e perdite mestruali anomale  
molto raro: minzione dolorosa con presenza di sangue nelle urine

#### Disturbi generali

comune:	debolezza generale, febbre, ritenzione di liquidi, dolore e disagio, aumento dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di peso, sensazione di alterazione nella percezione della temperatura
non comune:	compromissione di alcuni organi, malattia simil-influenzale, aumentata sensibilità al caldo e al freddo, sensazione di oppressione a livello toracico, sensazione di irrequietezza e di disagio, aumento dell'enzima lattato-deidrogenasi nel sangue, perdita di peso
raro:	sete, svenimenti, sensazione di costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera
molto raro:	aumento del tessuto adiposo

#### Disturbi legati all'organo trapiantato

comune: insufficiente funzionalità dell'organo trapiantato

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **5. COME CONSERVARE <NOME (DI FANTASIA)>**

Tenere <Nome (di fantasia)> fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi <Nome (di fantasia)> dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo {abbreviazione usata per la data di scadenza [completare con i dati nazionali]}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

*[completare con i dati nazionali]*

### **6. ALTRE INFORMAZIONI**

**Cosa contiene <Nome (di fantasia)>**

*[completare con i dati nazionali]*

**Descrizione dell'aspetto di <Nome (di fantasia)> e contenuto della confezione**

*[completare con i dati nazionali]*

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)**

*[completare con i dati nazionali]*

**Questo prodotto medicinale è autorizzato negli Stati Membri della EEA con la seguente denominazione:**

Prograf:

Austria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Grecia, Spagna, Finlandia, Francia, Ungheria, Irlanda, Italia, Norvegia, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Slovenia, Svezia, Regno Unito.

Prograft:

Belgio, Lussemburgo, Olanda.

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Prograf e denominazioni associate (vedere Allegato I) 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione**

**[Vedere Allegato I - completare con i dati nazionali]**

Tacrolimus

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è <nome (di fantasia)> e a che cosa serve
2. Prima di usare <nome (di fantasia)>
3. Come usare <nome (di fantasia)>
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare <nome (di fantasia)>
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È <NOME (DI FANTASIA)> E A CHE COSA SERVE**

<Nome (di fantasia)> appartiene un gruppo di farmaci chiamati immunosoppressori. In seguito al trapianto d'organo (cioè di fegato, di rene, di cuore) il sistema immunitario del suo corpo cercherà di rigettare il nuovo organo. <Nome (di fantasia)> è utilizzato per controllare la risposta immunitaria del suo corpo mettendo quest'ultimo in condizione di accettare l'organo trapiantato.

<Nome (di fantasia)> è utilizzato spesso in associazione ad altri farmaci che anch'essi sopprimono il sistema immunitario.

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

### **2. PRIMA DI PRENDERE <NOME (DI FANTASIA)>**

**Non usi <Nome (di fantasia)>**

- Se è allergico (ipersensibile) a tacrolimus o qualsiasi antibiotico appartenente alla sottoclasse degli antibiotici macrolidi.
- Se è allergico (ipersensibile) ad uno qualsiasi degli eccipienti *<da implementarsi a livello nazionale>* in particolare all'olio di ricino poliossidrilato idrogenato o a sostanze simili>.

**Faccia attenzione con <Nome (di fantasia)> soprattutto**

- Mentre riceve <Nome (di fantasia)> il medico può richiederle di sottoporsi a una serie di esami (compresi quelli del sangue, delle urine, della funzionalità cardiaca, di controllo della vista e della funzionalità neurologica) di tanto in tanto. Tale procedura è abbastanza normale e aiuta il medico a decidere la dose più appropriata di <Nome (di fantasia)> per lei.
- Per favore non assuma rimedi origine vegetale, quali l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) o qualsiasi altro prodotto di origine vegetale dal momento che esso può modificare

- l'efficacia e il dosaggio di <Nome (di fantasia)> che Lei necessita di ricevere. Se ha dei dubbi consulti per favore il medico prima di assumere qualsiasi prodotto o rimedio di origine vegetale.
- Se ha dei problemi epatici o ha avuto una malattia che può aver danneggiato il fegato, è pregato di farlo presente al medico dal momento che potrebbe influenzare la dose di <Nome (di fantasia)> che deve assumere.
  - Se ha diarrea per più di un giorno, lo riferisca al medico, perché potrebbe essere necessario adattare la dose di <Nome (di fantasia)> che le viene somministrata.
  - Nell'ottica di un rischio potenziale di variazioni maligne a livello della pelle causate dalla terapia immunosoppressiva, dovrebbe limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV indossando vestiti che la proteggono e utilizzando uno schermo solare con un fattore ad alta protezione tutte le volte che si espone al sole e ai raggi UV.
  - Se necessita di sottoporsi a qualsiasi vaccinazione, ne informi prima il medico. Il medico la consiglierà su come meglio procedere.

### **Uso di <Nome (di fantasia)> con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica e prodotti di origine vegetale.

I livelli ematici di <Nome (di fantasia)> possono essere influenzati da altri farmaci che lei sta prendendo e viceversa i livelli ematici dei medicinali che sta prendendo potrebbero essere variati dall'uso di <Nome (di fantasia)> cosa che potrebbe richiedere un aumento o una diminuzione nella dose di <Nome (di fantasia)>. In particolare, deve far presente al medico se assume o ha recentemente fatto uso di medicinali contenenti i seguenti principi attivi:

- medicinali antifungini e antibiotici, in particolare i cosiddetti antibiotici macrolidi, utilizzati per trattare le infezioni, quali ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, clotrimazolo, eritromicina, claritromicina, josamicina, e rimfapicina
- inibitori della proteasi HIV quali ritonavir
- la sostanza antiulcera omeprazolo
- trattamenti ormonali con etinilestradiolo (quali la pillola contraccettiva) o danazolo
- i medicinali per la pressione alta o per problemi cardiaci quali nifedipina, nicardipina, diltiazem e verapamil
- medicinali noti come 'statine' utilizzati per trattare colesterolo e trigliceridi alti
- i medicinali antiepilettici fenitoina o fenobarbital
- i corticosteroidi prednisolone o metilprednisolone
- l'antidepressivo nefazodone
- l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

<Nome (di fantasia)> non deve essere usato insieme a ciclosporina.

Il medico ha anche bisogno di sapere se lei sta assumendo integratori di potassio oppure diuretici potassio-risparmiatori (amiloride, triamterene o spironolattone), alcuni antidolorifici (i cosiddetti antinfiammatori non steroidei (FANS), ad esempio l'ibuprofene), gli anticoagulanti, o i farmaci assunti per via orale per la cura del diabete, mentre è sottoposto al trattamento con <Nome (di fantasia)>.

L'uso di ibuprofene, amfotericina B, farmaci antivirali (ad esempio aciclovir), può aggravare eventuali problemi renali o del sistema nervoso utilizzati insieme a <Nome (di fantasia)>.

### **Assunzione di <Nome (di fantasia)> con cibi e bevande**

Il pompelmo e il succo di pompelmo devono essere evitati durante l'utilizzo di <Nome (di fantasia)>.

### **Gravidanza e allattamento**

Se sta pianificando una gravidanza o sospetta di essere incinta, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

<Nome (di fantasia)> è escreto nel latte materno. E' perciò sconsigliato l'allattamento al seno durante la terapia con <Nome (di fantasia)>.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di <Nome (di fantasia)>**

- <Nome (di fantasia)> contiene olio di ricino poliossidrilato idrogenato che può portare a gravi reazioni allergiche in un limitato numero di pazienti. Se ha già avuto in precedenza tale reazione, ne informi per favore il medico.
- Il contenuto di alcool (638mg per ml) di <Nome (di fantasia)> 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione deve essere tenuto in considerazione.

### **3. COME UTILIZZARE <NOME (DI FANTASIA)>**

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

0,01-0,10 mg per kg di peso per giorno

in base all'organo trapiantato.

<Nome (di fantasia)> deve essere utilizzato in infusione continua solo dopo la sua diluizione. Riceverà sempre <Nome (di fantasia)> come un'infusione continua della durata di 24 ore e mai in forma di una iniezione rapida.

<Nome (di fantasia)> può causare lieve irritazione se non viene infuso direttamente in vena. Il trattamento con <Nome (di fantasia)> non deve continuare per più di 7 giorni. Il medico le prescriverà poi <Nome (di fantasia)> in forma di capsule.

La sua dose dipende dalle sue condizioni generali e da quale altro medicinale immunosoppressivo lei sta assumendo. Le verranno richieste analisi del sangue su base regolare per poter determinare la dose corretta e per adattare tale dose di volta in volta.

#### **Se riceve più <Nome (di fantasia)> di quanto deve**

Se ha ricevuto troppo <Nome (di fantasia)> il medico correggerà il dosaggio successivo.

#### **Se interrompe il trattamento con <Nome (di fantasia)>**

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

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

### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, <Nome (di fantasia)> può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I possibili effetti indesiderati sono elencati secondo le seguenti categorie:

Gli effetti indesiderati molto comuni si verificano in più di un paziente su dieci.

Gli effetti indesiderati comuni si verificano in meno di un paziente su dieci ma in più di un paziente su cento.

Gli effetti indesiderati non comuni si verificano in meno di un paziente su cento ma in più di un paziente su mille.

Gli effetti indesiderati rari si verificano in meno di un paziente su mille ma in più di uno su diecimila.

Gli effetti indesiderati molto rari si verificano in meno di un paziente su diecimila.

<Nome (di fantasia)> riduce i meccanismi di difesa del suo corpo per impedirle di rigettare l'organo che le è stato trapiantato. Di conseguenza, il suo corpo è meno efficiente del solito nel combattere le

infezioni. Quindi è probabile che sia più incline a contrarre infezioni rispetto al solito mentre è in terapia con <Nome (di fantasia)>.

Sono stati segnalati effetti gravi, comprese reazioni allergiche e anafilattoidi. E' stata segnalata la comparsa di tumori benigni e maligni in seguito al trattamento con <Nome (di fantasia)> quale conseguenza dell' immunosoppressione.

#### Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

comune: riduzione nella conta delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi e globuli bianchi), aumento della conta dei globuli bianchi, anomalie nella conta dei globuli rossi  
non comune: alterazioni dei processi di coagulazione, riduzione della conta di tutte le cellule del sangue  
raro: piccole emorragie della pelle causate da coaguli del sangue

#### Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

molto comune: aumento dello zucchero nel sangue, diabete mellito, aumento del potassio nel sangue  
comune: diminuzione del magnesio, del fosfato, del potassio, del calcio o del sodio nel sangue, sovraccarico di fluidi, aumento dell'acido urico o dei lipidi nel sangue, aumento dell' acidità nel sangue, altri cambiamenti nell'equilibrio salino del sangue  
non comune: disidratazione, riduzione delle proteine o dello zucchero nel sangue, diminuzione dell'appetito, diminuzione del fosfato nel sangue

#### Disturbi psichiatrici

molto comune: difficoltà a dormire  
comune: sintomi di ansietà, confusione e disorientamento, depressione, sbalzi d'umore, incubi, allucinazioni, disturbi mentali

#### Alterazioni del sistema nervoso

molto comune: tremore, cefalea  
comune: crisi convulsive, alterazioni della coscienza, formicolio e intorpidimento a livello delle estremità (mani e piedi) (a volte doloroso), senso di instabilità, compromessa capacità di scrivere, disturbi del sistema nervoso  
non comune: coma, emorragie cerebrali, infarto, paralisi, disordini cerebrali, alterazioni del linguaggio e dell'espressione, problemi di memoria  
raro: aumento della rigidità muscolare  
molto raro: debolezza muscolare

#### Disturbi oculari

comune: visione sfocata, sensibilità alla luce, disturbi all'occhio  
non comune: opacizzazione del cristallino  
raro: cecità

#### Alterazioni dell'udito

comune: ronzii nell'orecchio  
non comune: indebolimento dell'udito  
raro: sordità

#### Alterazioni cardiache

comune: riduzione del flusso sanguigno nei vasi, aumento del battito cardiaco  
non comune: battito irregolare, sospensione del battito, ridotta resa del cuore, disturbi del muscolo cardiaco, ispessimento del muscolo cardiaco, battito aumentato, ECG anomalo, ritmo e frequenza cardiaca alterati  
raro: raccolta di fluidi attorno al cuore  
molto raro: ecocardiogramma alterato

### Alterazioni del sistema vascolare

- molto comune: aumento della pressione sanguigna  
comune: sanguinamento, blocco completo o parziale dei vasi sanguigni, pressione sanguigna ridotta  
non comune: trombo in una vena degli arti, shock

### Alterazioni dell'apparato respiratorio

- comune: respiro affannoso, cambiamenti nel tessuto polmonare, raccolta di liquidi attorno al polmone, infiammazione della faringe, tosse, sintomi simil-influenzali  
non comune: difficoltà a respirare, disturbi dell'apparato respiratorio, asma  
raro: sindrome da mancanza acuta di respiro

### Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

- molto comune: diarrea, nausea  
comune: infiammazioni o ulcere che causano dolore addominale o diarrea, sanguinamento a livello dello stomaco, infiammazioni o ulcere nella bocca, accumulo di liquidi nello stomaco, vomito, dolore gastrointestinali e addominale, indigestione, costipazione, flatulenza, gonfiore, feci molli, problemi gastrici  
non comune: blocco intestinale, aumento dei livelli ematici dell'enzima amilasi, reflusso del contenuto dello stomaco nella gola, svuotamento gastrico ritardato  
raro: formazione di cisti nel pancreas

### Alterazioni del fegato e della colecisti

- comune: alterazioni della funzione epatica e degli enzimi epatici, ingiallimento della pelle dovuto a problemi epatici, danno del tessuto epatico e infiammazione del fegato  
raro: problemi di circolazione a livello epatico  
molto raro: insufficienza epatica, restringimento del condotto biliare

### Alterazioni della cute

- comune: prurito, rash, perdita di capelli, acne, aumentata sudorazione  
non comune: dermatite, sensazione di bruciore durante l'esposizione al sole  
raro: malattia grave con formazione di vesciche sulla pelle, sugli occhi e sui genitali, aumento della presenza di peli

### Disturbi alle ossa e alle articolazioni

- comune: dolore alle articolazioni, agli arti o alla schiena, crampi muscolari  
non comune: dolore alle articolazioni

### Alterazioni renali, delle vie urinarie e dei genitali

- molto comune: problemi renali  
comune: insufficiente funzionalità renale, ridotta produzione di urine, minzione ridotta o dolorosa  
non comune: incapacità ad urinare, mestruazioni dolorose e perdite mestruali anomale  
molto raro: minzione dolorosa con presenza di sangue nelle urine

### Disturbi generali

- comune: debolezza generale, febbre, ritenzione di liquidi, dolore e disagio, aumento dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di peso, sensazione di alterazione nella percezione della temperatura  
non comune: compromissione di alcuni organi, malattia simil-influenzale, aumentata sensibilità al caldo e al freddo, sensazione di oppressione a livello toracico, sensazione di irrequietezza e di disagio, aumento dell'enzima lattato-deidrogenasi nel sangue, perdita di peso  
raro: sete, svenimenti, sensazione di costrizione toracica, diminuzione della mobilità, ulcera  
molto raro: aumento del tessuto adiposo

### Disturbi legati all'organo trapiantato

comune: insufficiente funzionalità dell'organo trapiantato

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **5. COME CONSERVARE <NOME (DI FANTASIA)>**

Tenere <Nome (di fantasia)> fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi <Nome (di fantasia)> dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo {abbreviazione usata per la data di scadenza [completare con i dati nazionali]}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

*[completare con i dati nazionali]*

### **6. ALTRE INFORMAZIONI**

#### **Cosa contiene <Nome (di fantasia)>**

- Il principio attivo è tacrolimus.
- Gli eccipienti sono *[completare con i dati nazionali]*.

#### **Descrizione dell'aspetto di <Nome (di fantasia)> e contenuto della confezione**

*[completare con i dati nazionali]*

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)**

*[completare con i dati nazionali]*

#### **Questo prodotto medicinale è autorizzato negli Stati Membri della EEA con la seguente denominazione:**

##### Prograf:

Austria, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Grecia, Spagna, Finlandia, Francia, Ungheria, Irlanda, Italia, Norvegia, Polonia, Portogallo, Slovacchia, Slovenia, Svezia, Regno Unito.

##### Prograft:

Belgio, Lussemburgo, Olanda.

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}**